

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-13

УДК: 618.14/.15 - 007.42 – 079.4 - 085.361:[615.385:611- 018.52:547.99]

Порівняльний аналіз різних підходів в хірургічному менеджменті лейоміоми матки у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією

*Я. В. Степанець^{1,2}*¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ²Клініка репродуктивних технологій Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Лейоміома матки (ЛМ) – доброякісне гормонозалежне новоутворення міометрія, що посідає провідне місце в гінекологічній патології. Діагностування ЛМ коливається від 20–50% у жінок репродуктивного віку. Останнім часом спостерігається тенденція до виявлення цієї нозології у жінок віком 20–25 років. На репродуктивну функцію жінок часто впливає ЛМ, яка у 20–30% призводить до безпліддя та в 15–30% випадків є причиною ненастання вагітності та невиношування вагітності. **Мета дослідження:** підвищення ефективності кріопроколів на фоні удосконалення алгоритму лікування ЛМ із субмукозним розташуванням у жінок репродуктивного віку на фоні ПТСР за рахунок покращення рецептивної здатності ендометрія.

Матеріали та методи. Було проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 210 жінок репродуктивного віку, що відповідали таким критеріям: вік 18–40 років; наявність ЛМ із субмукозним розташуванням, яка пролікована хірургічним методом; наявність вітрифікованих ембріонів задовільної якості; травмуюча подія в анамнезі з формуванням ПТСР; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що частота порушень репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки та ПТСР становить 83,3% з переважанням вторинного безпліддя (50,0%) над первинним (33,3%).

Використання удосконаленого нами алгоритму прегравідарних реабілітаційних заходів (двоетапна консервативна міомектомія гістероскопічним доступом) дозволяє знизити частоту больового синдрому на 36,7%; порушень менструальної функції – на 33,3%; порушення рецептивної здатності ендометрія (при загальноприйнятій реабілітації – 28,3%), а також на 18,0% підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у вигляді настання вагітності.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Висновки. Проведений аналіз найближчих і віддалених результатів субмукозної міомектомії засвідчив, що двоетапна консервативна міомектомія є доцільним і ефективним хірургічним методом лікування.

Використання менш інвазивних ендоскопічних доступів за вдосконаленим та оптимізованими нами алгоритмом зумовлює більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, забезпечує повне відновлення базального шару ендометрія, скорочує терміни перебування пацієнток у стаціонарі та термін прегравідарної підготовки, що у поєднанні з гормонотерапією, призначеною з урахуванням імуністохімії ендометрія, нормалізує менструальну функцію і створює сприятливі умови для реалізації репродуктивної функції жінки.

Ключові слова: міомектомія, лейоміома матки, безпліддя, ендометрій.

Лейоміома матки (ЛМ) – доброякісне гормонзалежне новоутворення міометрія, що посідає провідне місце в гінекологічній патології. Слід відзначити, що частота виявлення ЛМ коливається від 20% до 50% у жінок репродуктивного віку. Останнім часом спостерігається тенденція до виявлення цієї нозології у жінок віком 20–25 років [5, 16]. Єдиної теорії щодо виникнення захворювання не існує. Але згідно з даними світової літератури, є декілька факторів, що сприяють виникненню та росту ЛМ:

- генетична схильність,
- гормональний,
- імунний,
- судинний,
- запальний,
- метаболічний.

ЛМ без сумніву є гормонозалежною пухлиною. Провідну роль в етіології відіграють гормональні порушення, зокрема доведений вплив статевих гормонів – естрогенів, прогестерону та їх рецепторів [3, 17].

Клітини ЛМ проліферують з помірною швидкістю, а їх ріст залежить від стероїдів яєчників, естрогену та прогестерону, і тому більшість міом зменшується після менопаузи. Біологічно потужний естроген естрадіол індукує вироблення PR за допомогою ER- α .

PR має важливе значення для реакції міомної тканини на прогестерон, що віділяється яєчниками. Прогестерон і PR є незамінними для росту пухлини, збільшення проліферації та виживання клітин, а також утворення позаклітинного матриксу. За відсутності прогестерону та PR, естрогену та ER- α недостатньо для росту міоми. Міоми можуть бути поодинокими або множинними і можуть відрізнятися за розміром, локалізацією та перфузією [1, 14].

Міоми зазвичай поділяються на три підгрупи залежно від їх розташування:

- субсерозні (виступають за межі матки),
- інтрамуральні (всередині міометрія),
- підслизові (виходять у порожнину матки) [2, 5].

На репродуктивну функцію жінок часто впливає ЛМ. Певну роль у розвитку безпліддя при цій нозології відіграють механічні фактори:

- при субмукозних та перешийкових розташуваннях міоматозного вузла виникає порушення транспорту та міграції сперматозоїдів;
- інтралігаментарні вузли великих розмірів (більше 5–6 см), субмукозні та вузли з локалізацією в ділянці трубних кутів матки призводять до порушення транспорту яйцеклітини;

- підвищена чи порушена скоротлива діяльність міометрія у хворих з інтрамуральними вузлами чи при множинній ЛМ спричиняє порушення імплантації ембріона [4, 7, 12].

Отже, спираючись на дані сучасних досліджень, ЛМ у 20–30% призводить до безпліддя та в 15–30% випадків є причиною ненастання та невиношування вагітності [8, 11].

ЛМ може бути однією з причин гіпоплазії ендометрія через наступні механізми: зниження кровопостачання – міома може створювати обструкції у судинах, які живлять ендометрій, що призводить до недостатньої кровопостачання та погіршення стану ендометрія; гормональний дисбаланс, який виникає на фоні ЛМ, що може також стати причиною гіпоплазії ендометрія [10].

Відомо, що слизова оболонка порожнини матки максимально сприятлива в період «вікна імплантації», яке залишається відкритим протягом 30–36 год, через 7–9 днів від моменту овуляції. Сприйнятливість ендометрія регулюється статевими стероїдами (та його рецепторами), різними генами, білками, цитокінами, молекулами адгезії. При цьому необхідними умовами для настання та прогресування вагітності є синхронність та адекватність процесів ембріогенезу та підготовки ендометрія до імплантації [13, 18, 19, 21]. За даними світової літератури, етіопатогенетичні аспекти гіпоплазії ендометрія обмежені, проте можна виділити такі механізми:

- 1) запалення в порожнині матки, внаслідок чого патологічний процес зазвичай супроводжується фіброзом, який пошкоджує базальний шар ендометрія [20, 21] і призводить до порушення рецептивності тканини [9];
- 2) ятрогенні причини через інвазивні втручання в порожнину матки (вишкрібання, хірургічний аборт, гістероскопічна поліпектомія, міомектомія).

Отже, велика частота поширеності ЛМ робить необхідною розробку оптимального протоколу прегравідарної підготовки пацієнток з порушеною рецептивністю ендометрія до кріоциклу.

Мета дослідження: підвищення ефективності кріопротоколів шляхом удосконалення алгоритму лікування ЛМ із субмукозним розташуванням у жінок репродуктивного віку на фоні ПТСР за рахунок покращення рецептивної здатності ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика, у закладі, що є клінічною базою кафедри, – КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». За дизайном воно є проспективним (2022–2024 рр.). Текст статті та дані, внесені до електронних таблиць Microsoft Excel 2016, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Було проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 210 жінок репродуктивного віку, що відповідали таким критеріям:

- вік 18–40 років;
- наявність ЛМ з субмукозним розташуванням, яка пролікована хірургічним методом;
- наявність вітрифікованих ембріонів задовільної якості;
- травмуюча подія в анамнезі з формуванням ПТСР;
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усі пацієнтки отримали консультацію на кафедрі психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Встановлення діагнозу здійснював психіатр відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги – «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [6].

Пацієнтки, залучені у дослідження, отримували анкету для самооцінювання наявності та рівня стресу. PCL – шкала самооцінки, яка базується на критеріях DSM-IV та містить 17 пунктів – ознак ПТСР [22, 23]. Для скринінгу щодо ПТСР було використано опитувальник PCL-C (версія для цивільного населення), отримані бали занесені у таблиці.

У комплекс проведених методів дослідження входили:

- загальноклінічне обстеження;
- клініко-лабораторні методи діагностики;
- УЗД органів малого таза;
- гістероскопія з гістологічним дослідженням та застосуванням імуногістохімічних методів вивчення біомолекулярних маркерів.

Для оцінювання віддалених наслідків були проаналізовані клініко-лабораторні показники 210 жінок після консервативної міомектомії, яких було розподілено на дві групи:

- до 1-ї групи увійшли 108 пацієнток з ПТСР, яким було проведено оперативне лікування за вдосконаленою та оптимізованою нами хірургічною методикою і яким призначали розроблену комплексну схему прегравідарної реабілітації з урахуванням імуногістохімічних даних;
- до 2-ї групи включено 102 жінки з ПТСР, яких прооперовано за загальноприйнятою методикою і які отримували лікування лише на підставі гістологічного дослідження міоми та ендометрія.

Розроблена нами методика складалась з двох етапів:

1. На першому етапі проводилась консервативна міомектомія гістероскопічним доступом з частковою резекцією вузла (70–80%), після отримання результатів патогістології пацієнтка отримувала медикаментозну реабілітаційну терапію протягом 3 міс.
2. Другим етапом проводилась остаточне видалення фіброматозного вузла гістероскопічним доступом. Також проводилось оцінювання функціонального стану ендометрія, біопсія ендометрія з подальшим проведенням імуногістохімічного дослідження з визначенням експресії рецепторів ендометрія до естрогену та прогестерону.

Наведена методика дає можливість оцінити рецептивну здатність ендометрія після проведеного двоетапного хірургічного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що частота порушень репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки та ПТСР становить 83,3% з переважанням вторинного безпліддя (50,0%) над первинним (33,3%).

Основними причинами порушення репродуктивної функції у жінок із субмукозною міомою матки та ПТСР, крім наявності основної патології, є перенесені хронічні запальні процеси придатків матки (66,7%); супутні гіпопластичні процеси ендометрія (43,3%) та кістозні ураження яєчників (13,3%). Самостійною причиною безплід-

дя субмукозна міома матки є тільки у 30,0% випадків, а в 70,0% приєднуються імунологічний та ендокринний чинники, як часто спостерігаються при ПТСР.

Самостійні поодинокі субмукозні вузли діагностували у 36,7% випадків, у 63,3% – поєднане розташування субмукозних та інтрамуральних вузлів. Розміри вузлів до 2 см виявляли у 33,3% випадків, від 2 до 4 см – у 26,7% та більше 4 см – у 40,0% спостережень.

Основним методом оперативного лікування субмукозної міоми матки є гістерорезектоскопія (63,3%) порівняно з лапароскопією (36,7%), при якій у 13,3% проводять резекцію або каутеризацію яєчників, у 11,7% – роз'єднання спайок із сальпінгооваріолізисом та сальпінгостоматопластикою.

Результати імуногістохімічних досліджень видалених міоматозних вузлів свідчать, що в їхніх тканинах рецепторна залежність щодо естрогену відсутня у 56,7%; слабка – у 26,7%; помірна – в 10,0% та сильна – у 6,7% спостережень. У структурі експресії рецепторів щодо прогестерону переважають помірна (36,7%) та сильна (36,7%) порівняно зі слабкою (20,0%) та її відсутністю (6,7%).

Використання удосконаленого нами алгоритму прегравідарних реабілітаційних заходів (двоетапна консервативна міомектомія гістероскопічним доступом) дозволяє знизити частоту больового синдрому на 36,7%; порушень менструальної функції – на 33,3%; порушення рецептивної здатності ендометрія (при загальноприйнятій реабілітації – 28,3%), а також на 18,0% підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у вигляді настання вагітності.

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати наступне:

- основним методом діагностики субмукозної ЛМ є комплексне обстеження, що включає гістероскопію у поєднанні з клінічними та ехографічними даними;
- при розробленні тактики оперативного лікування субмукозної міоми матки необхідно урахувати двоетапну гістерорезектоскопію, при якій на першому етапі видалається 75–80% вузла та через 2 міс виконують другий етап – видалення залишків (20–25%) вузла та прицільна біопсія ендометрія для дослідження маркерів рецептивності;
- гістологічне дослідження видалених на першому етапі міоматозних вузлів дозволяє розробити ефективний алгоритм прегравідарних реабілітаційних заходів з використанням спрямованої гормональної корекції та відновленням репродуктивної функції.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз найближчих і віддалених результатів субмукозної міомектомії засвідчив, що двоетапна консервативна міомектомія є доцільним і ефективним хірургічним методом лікування.

Використання менш інвазивних ендоскопічних доступів за вдосконаленням та оптимізованими нами алгоритмом зумовлює більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, забезпечує повне відновлення базального шару ендометрія, скорочує терміни перебування пацієнток в стаціонарі та термін прегравідарної підготовки, що у поєднанні з гормонотерапією, призначеною з урахуванням імуногістохімії ендометрія, нормалізує менструальну функцію і створює сприятливі умови для реалізації репродуктивної функції жінки.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Comparative analysis of different approaches in the surgical management of uterine leiomyoma in women with unrealised reproductive function

Ya. V. Stepanets

Uterine leiomyoma (LM) is a benign hormone-dependent neoplasm of the myometrium that occupies a leading position in gynaecological pathology. The incidence of uterine LM ranges from 20–50% in women of reproductive age. Recently, there has been a tendency to detect this nosology in women aged 20–25 years. The reproductive function of women is often affected by LM, based on the data of modern studies, LM in 20–30% leads to infertility and in 15–30% of cases is the cause of pregnancy failure and miscarriage.

The objective: to increase the effectiveness of cryoprotocols against the background of improving the algorithm for the treatment of uterine LM with submucosal location in women of reproductive age with PTSD by improving the receptivity of the endometrium.

Materials and methods. A comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination of 210 women of reproductive age who met the following criteria was performed: age 18–40 years; presence of uterine LM with submucosal location, which was treated surgically; presence of vitrified embryos of satisfactory quality; traumatic event in the history with the formation of PTSD; informed consent to participate in the study.

Results. The results of our studies indicate that the frequency of reproductive function disorders in women with submucosal uterine fibroids and PTSD is 83.3% with a predominance of secondary infertility (50.0%) over primary infertility (33.3%).

The use of our improved algorithm of pre-gravid rehabilitation measures (two-stage conservative myomectomy by hysteroscopic access) allows to reduce the frequency of pain syndrome by 36.7%; menstrual dysfunction – by 33.3%; impaired endometrial receptivity (with conventional rehabilitation – 28.3%), as well as to increase the effectiveness of restoration of reproductive function in the form of pregnancy by 18.0%.

Conclusions. The analysis of the short-term and long-term results of submucous myomectomy showed that two-stage conservative myomectomy is an appropriate and effective surgical treatment. The use of less invasive endoscopic approaches according to our improved and optimised algorithm leads to a more favourable course of the postoperative period, ensures complete restoration of the basal layer of the endometrium, reduces the length of hospital stay and the period of pregravid preparation, which, in combination with hormone therapy prescribed based on endometrial immunohistochemistry, normalises menstrual function and creates favourable conditions for the realisation of a woman's reproductive function.

Keywords: myomectomy, uterine leiomyoma, infertility, endometrium.

Відомості про автора

Степанець Ярослав Вікторович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0009-0003-3295-7472

Information about the author

Stepanets Yaroslav V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0009-0003-3295-7472

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Fertility Society Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1985; 43 (3): 35-352.
2. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. C. (2017). Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*, 106: 163-74.
3. Facchin F, Barbara G, Saita E, Mosconi P, Roberto A, Fedele L, et al. (2015). Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 36 (4): 135-41.

4. Feshchenko Yul, Mostovoy YuM, Babiychuk YuV. (2002). Protseadura adaptatsii mizhnarodnoho opytuvalnyka otsinky yakosti zhyttia SF-36 v Ukraini. Dosvid zastosuvannia u khvorykh bronkhialnoiui astmoiu. Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal, 3: 9-11.
5. Kanzaki M, Nakajima T, Yoshimura T. (2011). Immunological aspects of endometriosis. Nihon Rinsho, 59 Suppl 1: 44-7.
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, d'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod, 20 (1): 2698-704.
7. La Rosa VL, De Franciscis P, Barra F, Schiattarella A, Török P, Shah M, et al. (2020). Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview. Minerva Med, 111 (1): 68-78.
8. Maiorana A, Alfano P, Mercurio A, Marcantonio S, Minneci G, Incandela D, et al. (2023). Quality of life and clinical factors in women with endometriosis, the role of dienogest vs EE/dienogest over time: a single-center study. Arch Gynecol Obstet, 307 (5): 1503-12.
9. Malyk SL, Moskovko SP, Moskovko GS, Tytarenko NV. (2015). Yakist zhyttia khvorykh z mnozhynnym sklerozom: terapevtychnyi vplyv kholekaltsyferolu (vitaminu D3). Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal, 7: 28-32.
10. Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. (2017). Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. Hum Reprod, 32 (7): 1432-1438.
11. Martsovenko IM, Martsovenko VI, Radchenko GD, Sirenko YuM. (2013). Pokrashchennia yakosti zhyttia yak vtorynna točka otsinky efektyvnosti antyhipertenzynnoi terapii. Arterialna hipertenzia, 2 (28): 43-36.
12. Marziali M, Capozzolo T. (2015). Role of Gluten-Free Diet in the Management of Chronic Pelvic Pain of Deep Infiltrative Endometriosis. Minim Invasive Gynecol, 22 (6S): S51-S52.
13. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. (2003). Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease. Trends Mol Med, 9 (5): 223-8.
14. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. (2014). Endometriosis still a challenge. J Med Life, 7 (3): 349-57.
15. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. Fertil Steril, 96 (2): 366-73.
16. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. (2008). Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. Stress, 11 (5): 390-7.
17. Rossi V, Galizia R, Tripodi F, Simonelli C, Porpora MG, Nimbi FM. (2022). Endometriosis and Sexual Functioning: How Much Do Cognitive and Psycho-Emotional Factors Matter? Int J Environ Res Public Health, 19 (9): 5319.
18. Rossi V, Tripodi F, Simonelli C, Galizia R, Nimbi FM. (2021). Endometriosis-associated pain: a review of quality of life, sexual health and couple relationship. Minerva Obstet Gynecol, 73 (5): 536-52.
19. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. (2009). Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 142 (1): 53-6.
20. Surtees PG, Wainwright NWJ, Khaw KT, Day NE. (2003). Functional health status, chronic medical conditions and disorders of mood. Br J Psychiatry, 183: 299-303.
21. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. (2018). The Immunopathophysiology of Endometriosis. Trends Mol Med, 24 (9): 748-62.
22. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, et al. (2019). Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. BMC Womens Health, 19 (1): 68.
23. Ware J. (1992). The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). Medical Care, 30 (6): 473-83.