

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
і.м. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**БАБІЙ ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.33/.34-07-089:616-006.363.03:572.7

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УСКЛАДНЕНИХ  
ТА НЕУСКЛАДНЕНИХ ЛЕЙОМІОМ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ  
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ, ЇХ ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА  
ЛІКУВАННЯ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ (підписано ЕП) Ю.В. Бабій

Науковий керівник: Шапринський Володимир Олександрович,  
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Бабій Ю.В.* Клініко-морфологічна характеристика ускладнених та неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, їх діагностика і тактика лікування. – Кваліфікована наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

Дисертація присвячена вивченню впливу патоморфологічної будови ускладнених та неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту на клінічний перебіг цього захворювання та ймовірність виникнення такого ускладнення, як шлунково-кишкова кровотеча. В роботі вперше охарактеризовано лейоміому шлунково-кишкового тракту як плеоморфне новоутворення, патоморфологічні підвиди якої можуть відрізнятися між собою особливостями гістологічної будови, що в свою чергу визначає інтенсивність їх росту та ймовірність виникнення ускладнень.

Також в ході дисертаційного дослідження були отримані дані про особливості діагностики і лікування хворих із лейоміомами стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки. Ці дані були взяті за основу двох діагностично-лікувальних алгоритмів, перший із яких відображає особливості діагностично-лікувальної стратегії у хворих із неускладненими лейоміомами верхніх відділів ШКТ, а інший – особливості діагностично-лікувальної стратегії у хворих із ускладненими шлунково-кишковою кровотечею лейоміомами верхніх відділів ШКТ.

На сьогоднішній день лейоміомам, як істинним гладком'язовим новоутворенням ШКТ, у наукових дослідженнях та публікаціях приділяється недостатня увага. Вони є переважно предметом диференційно – діагностичного порівняння при оцінці інших мезенхімальних новоутворень, таких як шлунково-кишкові стромальні пухлини, нейроендокринні пухлини,

тощо. Причиною такого незначного наукового інтересу до даного новоутворення могла стати упередженість про рідкісність лейоміом, впевненість у їх доброякісній природі та низькій вірогідності ускладнень, що взагалі ставить під сумнів потребу у їх дослідженні.

І це при тому, що протягом останніх років постійно з'являються публікації про лейоміоми верхніх відділів ШКТ, які ускладнились кровотечею. Лікування таких пацієнтів часто досить складне, тому що пов'язане із великим об'ємом крововтрати, неефективністю ендоскопічного гемостазу, що в результаті призводить до виконання об'ємних оперативних втручань замість бажаних мініінвазивних оперативних втручань.

Останні і єдині багатосерійні дослідження, у яких вивчались особливості морфологічної будови лейоміом та їх імуногістохімічної діагностики, були опубліковані Інститутом патології збройних сил, Вашингтон, округ Колумбія, США у 2000-2009 рр. під авторством Miettinen M. et al. Паралельно із цим Agaimy та Wunsch проаналізували результати лікування 82 пацієнтів із лейоміомами ШКТ у 2007 році, і також описали особливості їх гістологічної будови, виділивши два патоморфологічних підвиди лейоміоми (звичайну і симпластичну). Також вони вперше висунули гіпотезу, що лейоміоми ШКТ характеризуються певною морфологічною різноманітністю в межах свого виду.

Щоб визначити фактори, які сприяють виникненню шлунково-кишкової кровотечі, ми провели патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження у пацієнтів із ускладненими та неускладненими лейоміомами верхніх відділів ШКТ. При виконанні патоморфологічного дослідження, крім гістологічної верифікації лейоміом, також визначали їх патоморфологічний підтип. Згідно Міжнародної Класифікації Онкологічних Хвороб (МКХ-О, 3-тє видання), яка має двохосьову структуру із системою кодування по топографії та морфології пухлини, в рубриці «Пухлини м'язової тканини», код M889 - M892, зареєстровані такі морфологічні підтипи лейоміоми: звичайна лейоміома, клітинна лейоміома, епітелоїдна лейоміома, чудернацька лейоміома,

ангіолейоміома, метастазуюча лейоміома. У пацієнтів як групи дослідження (ускладнені шлунково-кишковою кровотечею лейоміоми шлунково-кишкового тракту), так і групи порівняння (неускладнені лейоміоми шлунково-кишкового тракту) було діагностовано патоморфологічні підтипи звичайної, клітинної, епітелоїдної та ангіолейоміоми. Однак, для звичайної лейоміоми при морфологічній оцінці характерною була невелика кількість судин на одиницю площі новоутворення. В той час як лейоміоми клітинного, епітелоїдного патоморфологічних підтипів, а також морфологічний підтип ангіолейоміоми демонстрували порівняно більшу кількість судин на одиницю площі новоутворення при візуальній оцінці патоморфологом. Така тенденція зберігалася і при оцінці мітотичної активності досліджуваних патоморфологічних підвидів лейоміом: якщо звичайна лейоміома характеризувалась дуже низькою мітотичною активністю, при якій мітотичний індекс був  $\leq 0,1$ , то мітотична активність клітинної, епітелоїдної та ангіолейоміоми була порівняно вищою, їх мітотичний індекс коливався в межах від 0,2 до 0,6. При цьому всі мітози були нормальними, в клітинах лейоміоматозного вузла була відсутня ядерна атипія і множинні ділянки проліферації.

Ці дані патоморфологічного дослідження були підтвержені результатами імуногістохімічного дослідження. Для патоморфологічного підтипу звичайної лейоміоми характерним був низький рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31, що коливався в межах 20-50 УООЩ. Для патоморфологічних підтипів клітинної та епітелоїдної лейоміоми характерним був помірний рівень експресії CD31, що коливався в межах 50-100 УООЩ, а ангіолейоміома характеризувалась високим рівнем експресії CD31, що перевищував 100 УООЩ. Наведені вище дані свідчать про різний рівень васкуляризації у лейоміомах різних патоморфологічних підтипів.

Індекс проліферації, за який відповідає імуногістохімічний маркер Ki-67, у всіх патоморфологічних підтипів лейоміоми був нижчим за 5%, що підтверджує доброякісний характер цих новоутворень. Однак, у

патоморфологічного підвиду звичайної лейоміоми індекс проліферації коливався в межах від 0,4% до 1%, а у решти патоморфологічних підвидів лейоміом він знаходився в межах від 1,1% до 3,9%. Тобто, інтенсивність проліферації у лейоміомах таких патоморфологічних підвидів, як клітинна, епітелоїдна, та ангіолейоміома була порівняно вища.

Такі дані патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень дозволили нам визначити фактори, які сприяють виникненню шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ: патоморфологічний підвид лейоміоми, розмір лейоміоми та її анатомічна локалізація.

Результати проведеного статистичного аналізу закономірностей виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту підтвердили попередні результати патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень. Статистично було доведено, що патогістологічний підвид лейоміоми достовірно модифікує ризик виникнення кровотечі. Також було встановлено достовірний прямий ефект розміру пухлини на ризик виникнення кровотечі, а також те, що локалізація лейоміоми теж достовірно модифікує ризик виникнення кровотечі.

Аналіз результатів діагностики і лікування пацієнтів із ускладненими шлунково-кишковою кровотечею лейоміомами стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки показав, що дане доброякісне новоутворення, довгий час перебігаючи безсимптомно, може маніфестувати у вигляді гострої шлунково-кишкової кровотечі, внаслідок високої інтенсивності якої у третини хворих ендоскопічний гемостаз був неефективним. В такому випадку єдиним можливим методом зупинки кровотечі було виконання великого резектуючого оперативного втручання. Досягнення ендоскопічного гемостазу у решти хворих дало можливість для їх повноцінної підготовки до планового оперативного втручання. Під час передопераційної діагностики перевага віддавалась неінвазивним методам, таким як повторна езофагогастродуоденоскопія, ендоскопічна ультрасонографія та контрастна

комп'ютерна томографія. Найкращий результат показала комбінація цих трьох методів діагностики, яка дала можливість максимально точно верифікувати субепітеліальне новоутворення і завдяки цьому скоротити об'єм оперативного втручання.

Аналіз результатів діагностики та лікування хворих із неускладненими лейоміомами стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки показав, що для лейоміом, розмір яких  $< 2$  см, найкращим передопераційним діагностичним комплексом є повторна езофагогастродуоденоскопія та ендоскопічна ультрасонографія. Езофагогастродуоденоскопія, як єдиний субоптимальний метод передопераційної діагностики та динамічного спостереження може застосовуватись вкрай обмежено і тільки у тих випадках, коли виконання ендоскопічної ультрасонографії є неможливим, а лейоміома шлунково-кишкового тракту характеризується ендофітним ростом. Ендоскопічна ультрасонографія для лейоміом даного розміру є найбільш оптимальним і чутливим методом передопераційної діагностики і динамічного спостереження. Контрастна комп'ютерна томографія для доброякісних новоутворень  $< 2$  см є неінформативною. Виконання тонкогілкової біопсії під контролем ендоскопічної ультрасонографії для діагностики лейоміом  $< 2$  см теж не показано.

Для лейоміом розміром  $\geq 2$  см езофагогастродуоденоскопія, як єдиний метод передопераційної діагностики, не може використовуватись взагалі. Оптимальною передопераційною діагностичною комбінацією для таких пацієнтів залишається езофагогастродуоденоскопія та ендоскопічна ультрасонографія. За потреби також можуть використовуватись такі діагностичні комбінації, як езофагогастродуоденоскопія та контрастна комп'ютерна томографія, або езофагогастродуоденоскопія разом із тонкогілковою біопсією під контролем ендоскопічної ультрасонографії.

Що стосується оптимального методу оперативного втручання для неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, аналіз клінічного дослідження показав, що для лейоміом, які походять із м'язової

пластинки слизової оболонки і характеризуються ендофітним ростом, пріоритетним методом оперативного втручання є ендоскопічна резекція, а найкращими техніками ендоскопічної резекції для таких новоутворень будуть ендоскопічна слизова резекція та ендоскопічна підслизова десекція. Для лейоміом, які походять із власного м'язового шару порожнистого органу і характеризуються екзофітним, ендофітним або інтрамуральним ростом, пріоритетним методом оперативного втручання є ендоскопічна резекція, а найкращими техніками ендоскопічної резекції для таких новоутворень будуть ендоскопічна підслизова екскавація та підслизова тунельна ендоскопічна резекція. Якщо, з різних причин, виконання ендоскопічної резекції для цих новоутворень є неможливим, варіантами вибору в такому випадку будуть торакокопічна або лапароскопічна енуклеація (резекція), залежно від розміру новоутворення і його анатомічної локалізації.

На основі результатів проведеного патоморфологічного, імуногістохімічного та клінічного досліджень була розроблена клініко-морфологічна характеристика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, згідно з якою усі лейоміоми поділяються на два основних клініко-морфологічних варіанти:

- простий клініко-морфологічний варіант лейоміоми шлунково-кишкового тракту, який включає в себе патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми;

- проліферуючий клініко-морфологічний варіант лейоміоми шлунково-кишкового тракту, який включає в себе патоморфологічні підтипи клітинної, епітеліоїдної та ангиолейоміоми.

Лейоміоми простого клініко-морфологічного варіанту при патогістологічному дослідженні характеризуються типовою морфологічною будовою, низькою кількістю мітозів, мікроциркуляторне русло новоутворення складається із невеликої кількості судин. Їм притаманний низький рівень проліферативної активності та васкуляризації. Клінічно такі лейоміоми перебігають безсимптомно, повільно ростуть та не ускладнюються.

Переважає більшість лейоміом простого клініко-морфологічного варіанту (86,3%) розташовується у стравоході, походить із м'язової пластинки слизової оболонки (77,2%) та характеризується невеликим розміром (1,5×1,4 см).

Лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту при патогістологічному дослідженні характеризуються нетиповою морфологічною будовою. Їм притаманна більша кількість мітозів та судин мікроциркуляторного русла. При імуногістохімічному дослідженні вони характеризуються високою проліферативною активністю та високим рівнем васкуляризації. Такі лейоміом здатні швидко збільшуватись у розмірах, клінічно є симптоматичними і ускладнюються шлунково-кишковою кровотечею. Переважає більшість лейоміом проліферуючого клініко-морфологічного варіанту (71,4%) розташовується у шлунку, походить із власного м'язового шару порожнистого органу (71,4%) і характеризується великим розміром (3,4×2,8 см).

Ми віддаємо перевагу активній тактиці ведення пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ не залежно від їх розміру та наявності симптомів на момент діагностики, оскільки здатність лейоміом до швидкого росту та їх схильність до ускладнення у вигляді шлунково-кишкової кровотечі визначаються патоморфологічним підтипом лейоміоми, а також рівнем її проліферації та васкуляризації, які можуть бути встановлені та оцінені лише після резекції новоутворення і виконання післяопераційного патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

*Ключові слова:* лейоміома, шлунково-кишковий тракт, кровотеча, клінічна характеристика, морфологічна характеристика, ультрасонографія, лапароскопія, ускладнення, ендоскопічний гемостаз, імуногістохімія, діагностика, хірургічне лікування, виразкові кровотечі, рецидив кровотечі, малоінвазивна хірургія.



**ANNOTATION**

*Babii Y.V.* Clinico-morphological characteristic of complicated and uncomplicated upper gastrointestinal leiomyoma, their diagnosis and treatment strategy. - Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2023.

The dissertation is devoted to the study the pathomorphological structure of complicated and uncomplicated upper gastrointestinal leiomyoma, and to the study of its influence on the clinical manifestation of this disease and on the probability of a gastrointestinal bleeding. In this work, at the first time gastrointestinal leiomyoma was characterized as a pleomorphic neoplasm, the pathomorphological subtypes of which can differ among themselves in the features of the histological structure, as well as the ability to rapidly grow and cause complications.

In the in the process of research, we obtained data on the peculiarities of diagnosis and treatment of patients with leiomyoma of the esophagus, stomach, and duodenum. They formed the basis of two therapeutic algorithms, the first of which reflects the features of the diagnostic and treatment strategy in patients with uncomplicated upper gastrointestinal leiomyoma, and the other - the features of the diagnostic and treatment strategy in patients with upper gastrointestinal leiomyoma, which became complicated by acute gastrointestinal bleeding.

To date, insufficient attention is paid to leiomyoma as a type of benign neoplasm in new studies and publications. They are mainly the subject of differential-diagnostic comparison in the assessment of mesenchymal neoplasms, such as gastrointestinal stromal tumors, neuroendocrine tumors, and others. The reason for such a small number of scientific publications could be the bias about the rarity of leiomyoma, confidence in their benign nature and low probability of complications, which in general calls into question the need for their research.

And this is despite the fact that in recent years, reports about leiomyoma of

the upper gastrointestinal tract, which have been complicated by bleeding, constantly appear in scientific publications. And the treatment of patients with this complicated leiomyoma is often quite difficult, because it is associated with a large volume of blood loss, inefficiency of endoscopic hemostasis, which ultimately leads to the performance of major resecting surgical interventions.

The last and only multi-series studies in which the peculiarities of the morphological structure of gastrointestinal leiomyoma and their immunohistochemical diagnosis was studied were published by the Institute of Pathology of the Armed Forces, Washington, USA in 2000-2009 under the authorship of Miettinen M. In same time with this, Agaimy and Wünsch analyzed the results of treatment of 82 patients with gastrointestinal leiomyoma in 2007, and described the features of their histological structure, distinguishing at least two pathomorphological subtypes of leiomyoma (ordinary and symplastic). They also first hypothesized that gastrointestinal leiomyoma are characterized by a certain morphological diversity within their species.

To determine factors contributing to gastrointestinal bleeding in patients with upper gastrointestinal leiomyoma, we performed pathomorphological and immunohistochemical studies in patients with complicated and uncomplicated leiomyoma. During a pathomorphological examination, in addition to the histological verification of leiomyoma, we also determined their pathomorphological subtype. According to the International Classification of Oncological Diseases (ICD-O, 3rd edition), which has a biaxial structure with a coding system based on the topography and morphology of the tumor, under the rubric "Tumors of muscle tissue" the following morphological subtypes of leiomyoma are registered (code M889 - M892): ordinary leiomyoma, cellular leiomyoma, epithelioid leiomyoma, strange leiomyoma, angioleiomyoma, metastatic leiomyoma. Pathomorphological subtypes of ordinary, cellular, epithelioid, and angioleiomyoma were diagnosed in the both study group (complicated gastrointestinal leiomyoma) and the comparison group (uncomplicated gastrointestinal leiomyoma).

However, the ordinary leiomyoma was characterized by a small number of vessels per unit area. While cellular, epithelioid leiomyoma as well as the morphological subtype of angioleiomyoma showed a relatively larger number of vessels per unit area during visual assessment by a pathomorphological examination. The same trend was observed during the evaluating of the mitotic activity of the studied pathomorphological subtypes of leiomyoma: if the ordinary leiomyoma was characterized by very low mitotic activity, in which the mitotic index was  $\leq 0.1$ , the mitotic activity of the cellular and epithelioid leiomyoma was comparatively higher, their mitotic index varied in the range from 0.2 to 0.6. At the same time, all mitoses were normal, in the cells of the leiomyoma's node and there was no nuclear atypia and multiple areas of proliferation.

These data of the pathomorphological study were confirmed by the results of the immunohistochemical study. A low level of expression of the immunohistochemical marker CD31 was inherent too the pathomorphological subtype of the ordinary leiomyoma, and ranged from 20 to 50 CUOD. Pathomorphological subtypes of cellular and epithelioid leiomyoma were inherent by a high level of CD31 expression ranging from 50 to 100 CUOD, and angioleiomyoma was inherent by a highest level of CD31 expression exceeding 100 CUOD. The data above indicate a different level of vascularization in different pathomorphological subtypes of leiomyoma.

The proliferation index, for which the immunohistochemical marker Ki-67 is responsible, was lower than 5% in all pathomorphological subtypes of leiomyoma, which confirms the benign nature of all these neoplasms. However, in the pathomorphological subspecies of ordinary leiomyoma, the proliferation index ranged from 0.4% to 1%, and in the rest of the pathomorphological subspecies of leiomyoma, it ranged from 1.1% to 3.9%. That is, the intensity of proliferation in such pathomorphological subtypes of leiomyoma as cellular, epithelioid, and angioleiomyoma was comparatively higher.

Such data of pathomorphological and immunohistochemical studies allowed us to determine the factors that contribute to the occurrence of gastrointestinal

bleeding in patients with upper gastrointestinal leiomyoma: pathomorphological subtype of leiomyoma, its size and anatomical localization.

The results of the conducted statistical analysis of patterns of gastrointestinal bleeding in patients with upper gastrointestinal leiomyoma confirmed the previous results of pathomorphological and immunohistochemical studies. It was statistically proven that the pathohistological subtype of leiomyoma reliably modifies the risk of bleeding. A reliable direct effect of tumor size on the risk of bleeding was also established, as well as the fact that the localization of leiomyoma also reliably modifies the risk of bleeding.

Analyzing the results of diagnosis and treatment of patients with the upper gastrointestinal leiomyoma complicated by gastrointestinal bleeding, we came to the conclusion that this benign neoplasm, which has been asymptomatic for a long time, can cause acute gastrointestinal bleeding. Due to the high intensity of such gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis was ineffective in a third of patients. In this case, the only possible way to stop the bleeding was performing a major surgical resection. If effective endoscopic hemostasis can be achieved, it gives the opportunity to prepare the patient for surgical intervention. During preoperative diagnosis, preference is given to non-invasive diagnostic methods, which include repeated esophagogastroduodenoscopy, contrast computed tomography and endoscopic ultrasonography. The best diagnostic result was shown by a combination of these three methods. They provide an opportunity to verify the subepithelial neoplasm as accurately as possible and thus reduce the volume of surgical intervention.

As for the specific of diagnosis and treatment of uncomplicated leiomyoma of the esophagus, stomach, and duodenum, for leiomyoma < 2 cm in size, the best preoperative diagnostic complex is repeated esophagogastroduodenoscopy with endoscopic ultrasonography. Special attention should be paid to the esophagogastroduodenoscopy, as the only suboptimal method of preoperative diagnosis and monitoring, should be used extremely limitedly, only in those cases when performing endoscopic ultrasonography is impossible, and the leiomyoma is

characterized by endophytes growth. Endoscopic ultrasonography is the most optimal and sensitive method of preoperative diagnosis and dynamic monitoring for this tumor. Contrasting computed tomography for benign neoplasms  $< 2$  cm is uninformative. Performing fine needle biopsy under endoscopic ultrasound control for the diagnosis of leiomyoma  $< 2$  cm is also not indicated.

For leiomyoma  $\geq 2$  cm in size, esophagogastroduodenoscopy, as the only method of preoperative diagnosis, cannot be used at all. The optimal preoperative diagnostic combination for such patients remains esophagogastroduodenoscopy and endoscopic ultrasonography. If necessary, such diagnostic combinations can look like as esophagogastroduodenoscopy and contrasting computed tomography or esophagogastroduodenoscopy and fine needle biopsy under endoscopic ultrasound control.

For the upper gastrointestinal leiomyoma, which originate from the muscularis mucosa and are characterized by inlying growth, the preferred method of surgical intervention is endoscopic resection, and the best technique of endoscopic resection for such neoplasms are endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. For the leiomyoma, which originate from the muscular layer of the hollow organ and characterized by outlying, inlying or intramural growth, the priority method of surgical intervention is endoscopic resection, and the best technique of endoscopic resection for such neoplasms are endoscopic submucosal excavation and submucosal tunneling endoscopic resection. If, for various reasons, using these endoscopic techniques are not possible for some patients, thoracoscopic or laparoscopic enucleation (resection) will be the choice options in this case, depending on the size of the neoplasm and its anatomical localization.

Based on the results of the pathomorphological, immunohistochemical and clinical studies, a clinico-morphological characteristic of the upper gastrointestinal leiomyoma was developed, according to which all leiomyoma are divided into two main clinico-morphological variants:

- a simple clinico-morphological variant of the gastrointestinal leiomyoma, which includes a pathomorphological subtype of an ordinary leiomyoma;

- proliferating clinico-morphological variant of gastrointestinal leiomyoma, which includes pathomorphological subtypes of cellular, epithelioid and angioleiomyoma.

Leiomyoma of the simple clinico-morphological variant in pathohistological examination are characterized by a typical morphological structure, a low number of mitoses and small number of vessels. They are characterized by a low level of proliferative activity and vascularization, which can be determined by performing an immunohistochemical study. Clinically, such leiomyoma is asymptomatic, grow slowly, and therefore have no basis for complications. The majority of simple leiomyoma clinico-morphological variant (86.3%) are located in the esophagus, originate from the muscular mucous (77.2%) and are characterized by a small size (1.5×1.4 cm).

Leiomyoma of the proliferative clinico-morphological variant are characterized by atypical morphological structure during pathohistological examination. They are also characterized by high mitotic index and a lot number of vessels. In the immunohistochemical study, they are characterized by a relatively higher proliferative activity and vascularization. Leiomyoma of the proliferative clinico-morphological variant can quickly increase in size, therefore they are more often symptomatic and complicated by gastrointestinal bleeding. The majority of proliferating clinico-morphological variant of leiomyoma are located in the stomach (71.4%), originate from the own muscular layer of the hollow organ (71.4%) and are characterized by a relatively larger size (3.4×2.8 cm).

We prefer an active management strategy for patients with upper gastrointestinal leiomyoma, regardless of their size and the presence of symptoms, since the ability of a leiomyoma to grow rapidly and its tendency to a possible complication are determined by the pathomorphological subtype of the leiomyoma, as well as the level of its proliferation and vascularization, which can be established and evaluated only after leiomyoma resection and post-operative pathomorphological and immunohistochemical studies.

*Key words:* leiomyoma, gastrointestinal tract, bleeding, clinical

characteristics, morphological characteristics, ultrasonography, laparoscopy, complications, endoscopic hemostasis, immunohistochemistry, diagnosis, surgical treatment, ulcer bleeding, recurrence of bleeding, minimally invasive surgery.

### **Список публікацій здобувача:**

#### **Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Шапринський, В.О., Камінський, О.А., Кривецький, В.Ф., Романчук, В.Д., Миронишин, Ю.А., Пашинський, Я.М., Кукарєва Ю.В. (Бабій Ю.В.). (2017). Лейоміоми шлунково-кишкового тракту: сучасний погляд на проблеми діагностики та лікування. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 16(2), 101-105. **(Фахове видання України).**

2. Шапринський, В.О., Бабій, Ю.В. (2019). Передопераційна діагностика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою ендоскопічної тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем ендосонографії. *Харківська хірургічна школа*, 2(95), 18-25. **(Фахове видання України).**

3. Шапринський, В.О., Камінський, О.А., Бабій, Ю.В. (2021). Клініко-морфологічні особливості лейоміом шлунково-кишкового тракту, що ускладнилися кровотечею. *Клінічна та профілактична медицина*, 4(18), 32-37. **(Фахове видання України).**

4. Шапринський, В.О. Бабій, Ю.В. (2022) Діагностично-лікувальна тактика при лейоміомах верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. *Харківська хірургічна школа*, 4-5, 46-53. **(Фахове видання України).**

#### **Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:**

5. Бабій Ю.В. Передопераційна діагностика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою ендоскопічної тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем ендосонографії. *Тези XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2020»*. Вінниця, 2020 р., С. 479-

480. *(Тези)*.

6. Шапринський В.О., Бабій Ю.В. Передопераційна діагностика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою тонкогілкової аспіраційної біопсії під контролем ендосонографії. *Тези міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики»*. Львів, 25-26 грудня 2020 р., С. 63-67. *(Тези)*.

7. Бабій Ю.В. Клініко-морфологічні особливості лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що ускладнились кровотечею. *Тези XVIII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2021»*. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р., С. 508. *(Тези)*.

8. Шапринський В.О., Бабій Ю.В. Клініко-морфологічні особливості лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що ускладнились кровотечею. *Тези міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених»*. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р., С.133-134. *(Тези)*.



АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ, ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1. Місце лейоміоми в структурі субепітеліальних уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.....	28
1.2. Етіологія та патогенез лейоміом шлунково-кишкового тракту.....	31
1.3. Анатомічна локалізація лейоміом у шлунково-кишковому тракті, поняття про шар походження та варіанти росту.....	34
1.4. Патогістологічна та імуногістохімічна характеристика лейоміом, а також особливості їх молекулярно-генетичного аналізу.....	37
1.5. Особливості клінічного перебігу та основні симптоми, пов'язані із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.....	43
1.6. Інструментальні методи діагностики лейоміом ШКТ.....	46
1.7. Передопераційна біопсія СЕН як метод встановлення його етіології .....	53
1.8. Методи хірургічного лікування лейоміом верхніх відділів ШКТ...	56
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1 Матеріали досліджень.....	61
2.2. Методи досліджень.....	59
РОЗДІЛ 3. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УСКЛАДНЕНИХ ТА НЕУСКЛАДНЕНИХ КРОВОТЕЧЕЮ ЛЕЙОМІОМ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	63

3.1. Результати патоморфологічного дослідження у пацієнтів із неускладненими та ускладненими шлунково-кишковою кровотечею лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.....	72
3.2. Результати імуногістохімічного дослідження різних патоморфологічних підтипів лейоміоми верхніх відділів ШКТ.....	88
3.3. Статистичний аналіз закономірностей формування розміру лейоміоми та ускладнень кровотечею.....	96
<b>РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНІ СТРАТЕГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ УСКЛАДНЕНИМИ ТА НЕУСКЛАДНЕНИМИ ЛЕЙОМІОМАХМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....</b>	<b>114</b>
4.1. Діагностично – лікувальна стратегія у групі хворих з ускладненими шлунково – кишковою кровотечею лейоміомами верхніх відділів ШКТ.....	114
4.2. Діагностично – лікувальна стратегія у групі хворих з неускладненими лейоміомами ШКТ.....	130
<b>РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>151</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>160</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>162</b>
<b>ДОДАТОК А.....</b>	<b>177</b>
<b>ДОДАТОК Б.....</b>	<b>179</b>
<b>ДОДАТОК В.....</b>	<b>183</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ВВ ШКТ	– верхні відділи шлунково-кишкового тракту
ЕГДС	– езофагогастродуоденоскопія
ЕУСГ	– ендоскопічна ультрасонографія
ККТ	– контрастна комп'ютерна томографія
СЕН	– субепітеліальне новоутворення
МІ	– мітотичний індекс
ЕР	– ендоскопічна резекція
ЕСР	– ендоскопічна слизова резекція
ЕПД	– ендоскопічна підслизова десекція
ЕПЕ	– ендоскопічна підслизова екскавація
ПТЕР	– підслизова тунельна ендоскопічна резекція
ШКСП	– шлунково-кишкові стромальні пухлини

Лейоміоми шлунково-кишкового тракту є відносно мало вивченим розділом клінічної хірургії та онкології. Не зважаючи на це, даний вид доброякісних мезенхімальних новоутворень є досить поширеною патологією і частою причиною виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Загальна приблизна частота лейоміом шлунково-кишкового тракту у популяції складає 8-43 випадки на 10000 у серії аутопсій [6]. Вони є найпоширенішим видом доброякісних мезенхімальних новоутворень у стравоході (70-80%) [39], та другим за поширеністю видом у шлунку (45%) [43].

Після того, як Morgagni вперше описав лейоміому у 1761 році як пухлину гладком'язового походження, а потім Munro вперше повідомив про інтрамуральну лейоміому стравоходу в 1797 році, лейоміоми були найпоширенішим представником доброякісних мезенхімальних новоутворень у шлунково-кишковому тракті [9]. Але усе змінилось у 1983 році, коли М.Т. Mazur и Н.В. Clark вперше описали ультраструктурні відмінності шлунково-кишкових стромальних пухлин від пухлин нейрогенної та істинної гладком'язової (лейоміом та лейоміосарком) природи [11]. Пізніше, у 1998 році дослідження виявили гіперсекрецію клітинами шлунково-кишкових стромальних пухлин тирозинкіназного рецептора c-kit і його безлігандну активацію, яка була пов'язана із мутацією в гені c-kit [13]. Це дозволило покращити розуміння патогенезу їх і остаточно виділити шлунково-кишкові стромальні пухлини в окрему групу. З того часу більшість наукових досліджень були присвячені вивченню саме шлунково-кишкових стромальних пухлин, а лейоміоми шлунково-кишкового тракту, як істинні гладком'язові новоутворення стали переважно предметом диференційно-діагностичного порівняння [8].

Останні і єдині багатосерійні дослідження, які були присвячені вивченню морфологічних та імуногістохімічних особливостей шлунково-кишкових лейоміом, були проведені Miettinen M. у Інституті патології

збройних сил США у 2000-2009 роках [14-20]. Паралельно Agamaу та Wunsch у 2007 році опублікували результати свого клінічного та морфологічного дослідження 82 шлунково-кишкових лейоміом, в якому вони відзначили, що лейоміоми шлунково-кишкового тракту характеризуються певною різноманітністю в межах свого виду, та виділили два морфологічні варіанти шлунково-кишкової лейоміоми: звичайну та симпластичну [8].

Решта публікацій за останні два десятиліття містять лише повідомлення про невеликі серії клінічних випадків із лейоміомами шлунково-кишкового тракту [22-25]. В них, зокрема, йдеться про те, що лейоміоми часто стають причиною шлунково-кишкової кровотечі [29], яка асоціюється із неефективним ендоскопічним гемостазом. Єдиним методом зупинки кровотечі у таких пацієнтів є виконання відкритого хірургічного втручання [30]. Причини виникнення такого ускладнення досі залишаються нез'ясованими.

Лейоміома – це моноклональна пухлина [32]. Її ріст пов'язаний із порушенням процесу проліферації міоцитів, шляхом їх гіперплазії та гіпертрофії. Лейоміоми шлунково-кишкового тракту характеризуються поліфакторною етіологією, в основі якої лежить сумарний ефект генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища. Основними патогенетичними факторами, які впливають на ріст і розвиток лейоміоми, є інтенсивність проліферації та ангиогенезу у новоутворенні [35-36].

Більшість того, що ми сьогодні знаємо про будову лейоміоми, було вивчено і описано Virchow у 1863 році [10]. Макроскопічно лейоміоми ШКТ виглядають як щільно-еластичні пухлини із гладкою поверхнею, білуватого кольору. Ці новоутворення добре відмежовані від оточуючих тканин, але не мають справжньої капсули. Натомість їм притаманна наявність псевдокапсули, яка є ущільненням м'язових волокон тканини, що оточує лейоміому. На поперечному розрізі лейоміоми мають біле, сіре, коричневе або жовте забарвлення і волокнисту структуру [53].

Точний діагноз лейоміоми шлунково-кишкового тракту не можливо

становити до моменту виконання патогістологічного та імуногістохімічного досліджень. При патоморфологічному дослідженні класична лейоміома складається із характерних добре диференційованих веретеноподібних гладком'язових клітин, що розташовані пучками або завитками. Ці клітини мають характерну еозинофільну цитоплазму, а їх мономорфні ядра виглядають подовженими, із заокругленими кінцями. У середині ядер містяться тонкі ниточки хроматину [54].

МКХ-О-3 в рубриці «Міоматозні утворення» (889-892) виділяє наступні морфологічні підтипи лейоміоми: проста лейоміома, епітелоїдна лейоміома, клітинна лейоміома, чудернацька лейоміома, ангіолейоміома, метастазуюча лейоміома. Кожен із цих патоморфологічних підтипів лейоміоми має свої особливості, які впливають на подальший ріст і розвиток пухлини [61].

Імуногістохімічно всі лейоміоми ШКТ характеризуються сильною експресією гладком'язових маркерів. Вони позитивні до десміну та гладком'язового актину, але негативні до таких імуногістохімічних маркерів, як CD 34 і CD 117 [63].

На даний час не існує єдиної думки стосовно тактики лікування лейоміом ШКТ. Деякі автори вважають, що хірургічне втручання не потрібне при невеликому розмірі лейоміоми (15-20 мм) і при їх безсимптомному перебігу, і що таким пацієнтам потрібне лише періодичне спостереження [27]. На противагу їм, інші вчені стверджують, що пухлини варто видаляти, навіть якщо вони безсимптомні і невеликого розміру [41].

**Актуальність теми.** На даний момент накопичено мало наукової медичної інформації про лейоміоми, як вид доброякісних мезенхімальних новоутворень шлунково-кишкового тракту. Не зважаючи на те, що вони є поширеною хірургічною та онкологічною патологією, а також частою причиною шлунково-кишкових кровотеч, досі не з'ясованими залишаються причини та механізми виникнення даного ускладнення. Питання хірургічного лікування лейоміом шлунково-кишкового тракту залишається дискусійним, як і вибір оптимальних методів оперативного втручання для

пацієнтів із даним новоутворенням. Також не розроблено жодного діагностично-лікувального алгоритму, який би визначав стратегію допомоги хворим із даною патологією. У вітчизняній літературі існують лише поодинокі публікації, присвячені лейоміомам шлунково-кишкового тракту, у зв'язку з чим проблема поглибленого дослідження цих новоутворень є надзвичайно актуальною в Україні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Розробка та удосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини», номер держреєстрації 0113U007692. Шифр теми 001.895: [617.542+617.55]: 616-089.168.

**Мета дослідження.** Дисертаційне дослідження присвячене вирішенню важливого науково-практичного завдання, що полягає у покращенні результатів лікування хворих із ускладненими та неускладненими шлунково-кишковою кровотечею лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом розробки оптимальних діагностично-лікувальних алгоритмів, які базуються на їх клініко-морфологічній характеристиці.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити фактори, які сприяють виникненню шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, за допомогою патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

2. Проаналізувати особливості діагностики та оперативного лікування ускладнених шлунково-кишковою кровотечею лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та розробити діагностично-лікувальний алгоритм для даної групи хворих.

3. Проаналізувати особливості діагностики та оперативного лікування

неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та розробити діагностично-лікувальний алгоритм для даної групи хворих.

4. Розробити клініко-морфологічну характеристику лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту на основі результатів проведеного патоморфологічного, імуногістохімічного та клінічного досліджень.

*Об'єкт дослідження* - ускладнені та неускладнені шлунково-кишковою кровотечею лейоміоми верхніх відділів шлунково – кишкового тракту.

*Предмет дослідження* - патоморфологічні та імуногістохімічні особливості ускладнених та неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту; методи діагностики лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та їх роль у диференційній діагностиці та встановленні етіології новоутворення; ендоскопічні, лапароскопічні, торакокопічні та хірургічні методи оперативного втручання у пацієнтів із лейоміомами шлунково-кишкового тракту.

*Методи дослідження:* патоморфологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження, статистичне моделювання, клінічне спостереження, загальноклінічні лабораторні методи досліджень, езофагогастродуоденоскопія, ендоскопічна ультрасонографія, контрастна комп'ютерна томографія, статистичний аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В результаті проведеного дослідження поглиблено знання щодо морфологічної будови ускладнених та неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Вперше було виявлено, що лейоміоми шлунково-кишкового тракту характеризуються певним плеоморфізмом в межах свого виду. Для різних патогістологічних підтипів лейоміоми характерними є різні варіанти морфологічної будови, а також різні рівні проліферації та васкуляризації, які прямопропорційно впливають на розмір новоутворення.

Встановлено фактори, які сприяють виникненню кровотечі у пацієнтів із лейоміомами шлунково-кишкового тракту, до яких належить патоморфологічний підтип лейоміоми, її розмір та анатомічна локалізація.



Вивчено роль ендоскопічного, ендосонографічного, комп'ютерно-томографічного, патогістологічного та імуногістохімічного досліджень для діагностики як ускладнених, так і неускладнених лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з метою вибору оптимального методу оперативного втручання.

Створено два діагностично-лікувальних алгоритми, основу яких склали результати власного клінічного дослідження, та які відображають тактику ведення хворих із ускладненими та неускладненими лейоміоми верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і сприяють оптимізації лікування пацієнтів із даною патологією.

На основі патоморфологічного, імуногістохімічного та клінічного досліджень розроблена клініко-морфологічна характеристика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати, отримані в роботі, мають фундаментальне практичне значення. Розроблена клініко-морфологічна характеристика дозволила поділити усі лейоміоми верхніх відділів шлунково-кишкового тракту на два основних клініко-морфологічних варіанти.

Лейоміоми простого клініко-морфологічного варіанту, до яких належить патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми, характеризуються типовою морфологічною будовою, низьким рівнем проліферації та васкуляризації, переважним розташуванням у стравоході, невеликим розміром і походженням із м'язового шару слизової оболонки. Такі лейоміоми перебігають безсимптомно та не ускладнюються шлунково-кишковою кровотечею.

Лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту, до яких належать патоморфологічні підтипи клітинної, епітелоїдної та ангиолейоміоми, характеризуються нетиповою морфологічною будовою, високим рівнем проліферації та васкуляризації, переважним розташуванням у шлунку, великим розміром і походженням із власного м'язового шару. Такі

лейоміоми переважно симптоматичні та часто ускладнюються шлунково-кишковою кровотечею. Використовуючи цю клініко-морфологічну характеристику, вже на етапі первинної діагностики лікар-хірург має можливість спрогнозувати ймовірність виникнення такого ускладнення, як шлунково-кишкова кровотеча і кожному окремому клінічному випадку.

Розроблені діагностично-лікувальні алгоритми допомагають швидко обрати ефективну стратегію ведення пацієнта із шлунково-кишковою лейоміомою, використати оптимальні методи діагностики та оперативного втручання, залежно від розміру новоутворення та наявності ускладнень.

Основні положення і результати дослідження впроваджено в роботу високоспеціалізованого клінічного центру з мініінвазивними технологіями КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова ВОР» у відділеннях абдомінальної хірургії та торакоскопічної хірургії, а також в навчальний процес кафедри хірургії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно проведено аналіз літературних і наукових джерел та виявлено актуальні проблеми за темою дисертаційної роботи, самостійно зібрано первинний клінічний матеріал і виконано морфологічну, імуногістохімічну та клінічну частину дослідження. Здобувач обстежив та курував 90% хворих, провів статистичну обробку первинного матеріалу. Асистував при оперативних втручаннях у 80% хворих, проводив передопераційну підготовку та ведення хворих у післяопераційному періоді. Написав всі розділи дисертаційного дослідження. Весь статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів здобувач виконав самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на наукових конференціях: на XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2020». Вінниця, 2020 р.; на міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики». Львів, 25-26 грудня 2020 р.; на XVIII науково-практичній

конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2021». Вінниця, 15-17 квітня 2021 р.; на XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених». Тернопіль, 12-14 квітня 2021 року; на VIII З'їзді Всеукраїнської асоціації ендоскопістів України 23-24 вересня 2021 року.

**Публікації.** Результати досліджень дисертації відображені у 9 друкованих роботах, із них 4 у фахових журналах, які затверджені Вищою Атестаційною Комісією України, 5 – у вигляді тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 187 сторінках машинописного тексту. Вона складається із анотації, вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 30 рисунками, 11 таблицями. Список джерел включає 128 бібліографічних описів, із них 1 – кирилицею, 127– латиницею. Обсяг списку використаних джерел становить 15 сторінок.

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ,  
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМ  
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1. Місце лейоміоми в структурі субепітеліальних уражень  
верхніх відділів шлунково-кишкового тракту**

Термін «субепітеліальні новоутворення» використовують для позначення новоутворень, які розміщуються під незміненою слизовою оболонкою порожнистого органу ШКТ і виявляються під час виконання езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) [1]. Цей термін ввів німецький вчений G. Schindler у 1959 році, коли вперше описав доброякісні неепітеліальні пухлини шлунку [2]. Такі поняття, як «субепітеліальне новоутворення» (СЕН), «субепітеліальна пухлина» (СЕП) включають в себе широкий спектр доброякісних, потенційно злоякісних і злоякісних уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Вони поділяються на епітеліальні, неепітеліальні (або мезенхімальні) пухлини, а також на непухлинні ураження, такі як аберагантна підшлункова залоза та дуплікаційні кісти [3].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), мезенхімальні пухлини поділяються на чотири основні категорії [4]:

- міогенні пухлини (лейоміоми або лейоміосаркоми);
- нейрогенні пухлини (шванноми, зернисто - клітинні пухлини та нейрофіброми);
- фібробластичні пухлини (десмоїдні, запальні міофібробластичні пухлини);
- шлунково-кишкові стромальні пухлини (ШКСП).

За даними літератури лейоміоми ШКТ – досить рідкісні доброякісні новоутворення із загальною частотою 8-43 випадки на 10000 у серії аутопсій

[5]. Лейоміоми найчастіше виявляються в міометрії матки (95%), потім у шкірі (3%), шлунково-кишковому тракті (1,5%) і менше 1% зустрічаються в області голови та шиї [6]. Лейоміоми, або істинні гладком'язові новоутворення, колись вважались найчастішим видом мезенхімальних новоутворень у ШКТ [7]. Morgagni вперше описав лейоміому у 1761 році як пухлину м'язового походження, а потім Munro вперше повідомив про інтрамуральну лейоміому стравоходу в 1797 році [8]. Гістологічні характеристики лейоміоми описав Virchow у 1863 році [9].

Але усе змінилось у 1983 році, коли М.Т. Mazur и Н.В. Clark описали ультраструктурні відмінності ШКСП від пухлин нейрогенної та істинної гладком'язової (лейоміом та лейоміосарком) природи [10]. У 1987 році був відкритий білок КІТ (с-kit , CD117) — рецептор тирозин кінази, який кодується однойменним геном, та який локалізований переважно у клітинній мембрані [11]. У 1998 році дослідження виявили гіперсекрецію клітинами ГІСТ тирозинкіназного рецептора с-kit і його безлігандну активацію, яка була пов'язана із мутацією в гені с-kit [12]. Це дозволило покращити розуміння патогенезу ШКСП і остаточно виділити їх в окрему групу.

З того часу, коли йшла мова про мезенхімальні пухлини, у нових дослідженнях та публікаціях максимальна увага приділялась саме ШКСП, а лейоміоми, як істинні гладком'язові новоутворення ШКТ, стали переважно предметом диференційно – діагностичного порівняння [7].

Останні і єдині багатосерійні дослідження, що стосувалися істинних гладком'язових новоутворень, були опубліковані The Armed Forces Institute of Pathology - AFIP (Інститутом патології збройних сил, Вашингтон, округ Колумбія, США) у 2000-2009 рр. під авторством Miettinen M. et al [13]–[19].

Щоб уникнути плутанини між лейоміомами ШКТ і ШКСП, Miettinen and Lasota у своїх публікаціях використовували термін «справжня лейоміома», який визначав цей вид новоутворень як доброякісні пухлини, що походять із веретеноподібних м'язових клітин, характеризуються низькою або помірною проліферативною активністю та, як правило, при імуногістохімічному

дослідженні сильно позитивні до гладком'язового актину (SMA), десміну (Desmin) і негативні до CD34 і CD117 [14].

Agaimy, A. та Wunsch, P. H. – автори, які першими після Miettinen M. проаналізували результати лікування 85 пацієнтів із істинними гладком'язовими новоутвореннями ШКТ, серед яких було 82 випадки лейоміом ШКТ у 2007 році [7]. Пізніше ці автори публікували інші наукові праці, які висвітлювали особливості гістологічної будови лейоміом ШКТ [20].

Решта публікацій за останні 20 років, що стосуються лейоміом ШКТ, містить лише повідомлення про невеликі серії клінічних випадків [21]–[24].

Причиною такої невеликої кількості наукових публікацій, могло стати зміщення фокусу уваги виключно на ГІСТ, як основний вид мезенхімальних новоутворень, упередженість про рідкісність лейоміом, впевненість у їх доброякісній природі та низькій вірогідності ускладнень, що взагалі ставить під сумнів потребу у їх дослідженні [7].

Але завдяки активному широкому використанню ендоскопічної діагностики та ендоскопічної ультрасонографії (ЕУСГ) у повсякденній клінічній практиці, рівень діагностики субепітеліальних уражень ШКТ (в т. ч. лейоміом) значно покращився за останні роки [25]–[27]. А у наукових періодичних виданнях останніх років постійно з'являються публікації про лейоміоми верхніх відділів ШКТ, які ускладнились кровотечею [28]. Лікування пацієнтів із ускладненими кровотечею лейоміомами верхніх відділів ШКТ часто досить складне, тому що пов'язане із великим об'ємом крововтрати, неефективністю ендоскопічного гемостазу, що в результаті призводить до виконання великих резектуючих оперативних втручань [29].

Отже, лейоміоми верхніх відділів ШКТ, як один із видів субепітеліальних новоутворень (СЕН), не зважаючи на свою високу поширеність, а також на важкість ускладнень, зокрема, гострої шлунково-кишкової кровотечі, причиною якої вони можуть стати, досі залишаються мало вивченою онкологічною патологією.

## 1.2. Етіологія та патогенез лейоміом шлунково-кишкового тракту

Про етіологію і патогенез лейоміом шлунково-кишкового тракту відомо небагато. Ці питання досі залишаються найменш вивченими у структурі лейоміом. Існують три гіпотези, які пояснюють походження лейоміоми, як виду гладком'язових пухлин[30]. Перша з них говорить про те, що лейоміома може походити із недиференційованої мезенхіми. Інша говорить про походження лейоміоми із гладком'язових елементів м'язової оболонки оболонці кровоносних судин. Третя гіпотеза допускає походження лейоміоми з цих обох джерел. Лейоміома — це моноклональна пухлина[31]. Згідно із сучасними патогенетичними уявленнями, ріст лейоміом ШКТ головним чином пов'язаний із порушеннями процесу проліферації міоцитів, шляхом їх гіперплазії та гіпертрофії. Порушення проліферації відбувається внаслідок надмірної стимуляції факторів росту у міоцитах під впливом різних етіологічних чинників, а також за наявності генетично визначеної підвищеної чутливості до них (факторів росту), що в результаті призводить до порушення поділу гладком'язових волокон. Вони починають інтенсивно ділитись, утворюючи один або декілька лейоміоматозних вузлів [17].

Найпоширенішими етіологічними чинниками розвитку лейоміоми вважаються: генетична схильність, вплив бактеріальних та вірусних агентів, травматизація стінки порожнистого органу, вплив радіологічного опромінення та надлишкового ультрафіолетового опромінення, імунодефіцит. Існує думка, що в основі виникнення лейоміом ШКТ лежить сумарний ефект генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища. Тому лейоміоми ШКТ правомірно назвати патологією поліфакторної етіології [17].

Таким чином, будь-який із вище перерахованих етіологічних чинників, при наявності генетичної схильності, стимулює експресію факторів росту, які, в свою чергу, здійснюють мітогенний ефект на гладком'язові клітини, що проявляється підвищенням проліферативної здатності останніх та стимуляцією ангиогенезу [15]. Із цього випливає, що лейоміома ШКТ здатна розвиватись і збільшуватись у розмірах за рахунок двох основних механізмів:

проліферації та ангиогенезу.

Отже, патогенез лейоміоми ШКТ можна описати так: клітина-попередниця, що дає клони пухлинних клітин, утворюється внаслідок онтогенетичних порушень або внаслідок соматичної мутації вже зрілого міоцита. Мутантний міоцит під впливом складного каскаду факторів, що викликають мітоз мутантних клітин, сприяє виникненню та розповсюдженню соматичних мутацій у наступних поколіннях міоцитів, що утворились із нього [32], формуючи таким чином лейоміоматозний вузол.

Виділяють три стадії морфогенезу лейоміоми: утворення активної зони росту (зачатка) з активованим клітинним метаболізмом; ріст пухлини без ознак диференціювання; ріст пухлини з диференціюванням і дозріванням. Розвиток лейоміоми починається із активної зони росту, розміщеної переважно навколо тонкостінної судини. Ця зона росту характеризується високим рівнем обміну речовин і високою спроможністю клітинних мембран до дифузії [33].

Хоча морфологічно структура міоцитів у лейоміомі і структура міоцитів м'язового шару порожнистого органу суттєво не відрізняються, вченими було з'ясовано, що у лейоміоматозних вузлах порушується мікроциркуляція і наростає гіпоксія тканинного типу. Внаслідок цього, через каскад послідовних етапів активації внутрішньоклітинних механізмів, відбувається посилення синтезу білків, що беруть участь у проліферації клітин. Дизрегуляція на будь-якому етапі передачі ростового сигналу веде до численних клітинних змін. Наприклад, збільшуються проліферативна активність, метаболізм ліпідів, адгезивні властивості клітин, експресія деяких генів[13]. Тобто, клітинна гіпоксія також може виступати стимулятором проліферації у лейоміоматозному вузлі.

Вважається, що лейоміома матки є гормон-залежною пухлиною, оскільки міоцити міомертія містять на своїй поверхні рецептори до такого гормону, як прогестерон [46]. А лікування антагоністами прогестерону (міфепристон) індукує регресію лейоміом, внаслідок зниженням



імунореактивності рецепторів прогестерону [31]. Але достеменно не з'ясовано, чи є лейоміоми ШКТ гормон-залежними пухлинами. Okugawa at all. [32] у своїй публікації висунули припущення, що лейоміоми стравоходу можуть теж бути гормон-залежними пухлинами, оскільки в описаному ними клінічному випадку пацієнт з первинним гіперальдостеронізмом мав підвищений рівень прогестерону при госпіталізації (оскільки прогестерон є проміжною ланкою в утворенні альдостерону з холестеролу) і був прооперований з приводу множинних солітарних лейоміом у стравоході. На додаток до підвищення рівня прогестерону в сироватці крові, імуногістохімічний аналіз продемонстрував експресію рецептора прогестерону у видалених лейоміомах стравоходу. Отже, можна припустити, що підвищений рівень прогестерону може бути ще одним стимулятором проліферації у лейоміомах шлунково-кишкового тракту.

У патогенезі лейоміом важливу роль відіграє неоангіогенез. Цей процес активується при пухлинному рості. Нині ангіогенез розглядають як ключовий фактор у розвитку пухлинних процесів. Процеси проліферації, що перебігають у міоматозних вузлах, ініціюють ріст нових капілярів, тобто процес ангіогенезу. Ангіогенез вважають основою утворення солідних пухлин. Пухлинам властива спроможність продукувати фактори, які стимулюють неоангіогенез і зумовлюють вростання судин в пухлинний осередок шляхом міграції в нього ендотеліальних клітин із тканин та їх розмноження. Регуляція неоваскуляризації являє собою процес тонкої взаємодії інгібіторів й активаторів ангіогенезу. Найбільш вивченими активаторами ангіогенезу є судинно-ендотеліальний фактор росту. Фактори росту характеризуються мітогенним ефектом на ендотеліоцити і гладком'язові клітини, сприяють росту пухлини шляхом збільшення проліферативної активності гладком'язових клітин і стимуляції ангіогенезу. Дисрегуляція факторів росту є одним із молекулярних механізмів виникнення і росту лейоміоми, як виду доброякісного новоутворення [47].

Отже, основними механізмами, які впливають на ріст і розвиток

лейоміом ШКТ є інтенсивність проліферації та інтенсивність ангиогенезу у новоутворенні.

Проліферація – це збільшення кількості клітин шляхом їх розмноження за допомогою ділення. Інтенсивність проліферації регулюється стимуляторами та інгібіторами проліферації, які можуть вироблятися як в середині самої клітини, так і поза нею. Перебіг процесу проліферації може характеризуватись різним ступенем її активності [34].

Доведено, що динаміка росту новоутворення також залежить від ступеня розвитку і кількості кровоносних судин у ньому. Теорія пухлинного ангиогенезу свідчить, що в безсудинних пухлинах темпи клітинного росту дорівнюють темпам загибелі цих клітин, тому новоутворення не збільшується до тих пір, поки в ньому не починається ріст кровоносних судин із капілярів, що розміщені поряд. Цей процес прийнято називати ангиогенезом. За умови, якщо достатнє кровопостачання відсутнє, пухлина отримує кисень і поживні речовини шляхом дифузії, і зазвичай не досягає розміру, більшого ніж 1-2 мм в діаметрі. Початок ангиогенезу призводить до формування нової капілярної сітки у новоутворенні, внаслідок чого воно починає швидше збільшуватись в розмірі. Ангиогенез необхідний для постачання пухлини киснем, поживними речовинами, факторами росту, гемостатичними факторами, тощо [35]. Але, крім цього, також існує поняття ангиоматозу, тобто надлишкової кількості нормально сформованих кровоносних судин на одиницю площі тканини. Це не пухлинний стан, який свідчить про те, що новоутворення із явищами ангиоматозу мають значний потенціал до швидкого збільшення у розмірах [36].

### **1.3. Анатомічна локалізація лейоміом у шлунково-кишковому тракті, поняття про шар походження та варіанти росту**

Лейоміоми – це пухлини гладком'язового походження, тому вони виникають там, де знаходиться непосмугована м'язова тканина. У ШКТ – це м'язовий шар та м'язова пластинка слизової оболонки порожнистих органів[37].

Лейоміоми ШКТ найчастіше локалізуються у стравоході, де вони є найпоширенішим видом мезенхімальних доброякісних пухлин, і складають близько 70-80% від їх загальної кількості [38]. Більшість стравохідних лейоміом локалізується в нижній (53%) або середній (43%) його третинах, і лише 4% у верхній третині стравоходу [39], [40]. Це пов'язано із особливостями анатомічної будови м'язової стінки стравоходу, оскільки у верхній третині вона складається з поперечнопосмугованих м'язів, в середній третині - із суміші поперечнопосмугованих та гладеньких м'язів, а у нижній третині — із гладеньких м'язів [41].

Наступним найчастішим місцем їх локалізації є шлунок, де вони є другим за поширеністю видом доброякісних мезенхімальних новоутворень після ШКСП (46,7%) [42]. Оскільки анатомічно стінка шлунку також містить м'язову пластинку слизової оболонки, а м'язова оболонка шлунку розвинена більше, ніж стравоходу, і утворена із трьох шарів гладких міоцитів, то анатомічно лейоміоми мають передумови для виникнення у будь-якій його ділянці [43]. За даними Vaicekauskas, лейоміоми найбільш часто уражають кардію та субкардіальний відділ шлунку [44]. Інші автори вказують на частішу локалізацію лейоміом у ділянці тіла та антрального відділу шлунку [45].

У тонкому кишечнику лейоміоми зустрічаються досить рідко. Якщо порівнювати їх локалізацію у різних відділах тонкого кишечника, то найчастіше вони зустрічаються у дванадцятипалій кишці [46]. Це може бути пов'язано із тим, що м'язова стінка дванадцятипалої кишки є продовженням м'язової стінки шлунку. Вона також утворена пучками гладких (непосмугованих) м'язових клітин, розташованих у два шари. У зовнішньому шарі вони розташовуються подовжньо, у внутрішньому – циркулярно [47]. В інших відділах тонкої кишки (порожня кишка, клубова кишка) лейоміоми дійсно зустрічаються значно рідше [14]. Переважно це поодинокі випадки, описані у сучасній літературі [48].

Схожа ситуація також із локалізацією лейоміом у товстому кишечнику [15]. Якщо порівнювати частоту їх виникнення у різних його відділах, то

найчастіше повідомляється про лейоміоми прямої кишки [18].

Однак, справжня частота виникнення лейоміом у ШКТ є предметом дискусій, оскільки багато таких невеликих уражень протікають безсимптомно і можуть бути вперше виявлені лише під час розтину [5].

Коли клінічно ми підозрюємо лейоміому будь-якого відділу ШКТ, важливо говорити не тільки про її анатомічне розташування, а і про її шар походження. Як уже повідомлялось раніше, лейоміоми можуть походити із м'язової пластинки слизової оболонки та власне з м'язового шару стінки порожнистого органу. Наявність двох шарів походження для лейоміом ШКТ пов'язана із тим, що м'язова пластинка слизової оболонки, так само, як і власний м'язовий шар порожнистого органу, складаються із гладких міоцитів [49].

Також лейоміоми ШКТ мають три варіанти росту: ендофітний, тобто в просвіт ШКТ; екзофітний, тобто у напрямку черевної порожнини або у напрямку середостіння; а також інтрамуральний варіант росту – в товщі стінки порожнистого органу. Лейоміоми, що ростуть інтрамурально, призводять до розтягнення та витончення м'язового шару стінки порожнистого органу, звуження його просвіту, зниження здатності до розтягнення і зниження пропульсивних механізмів в місці свого росту. Ріст новоутворення в просвіт порожнистого органу призводить до його звуження, виникнення явищ дисфагії та розтягнення слизової в місці над новоутворенням, що може стати причиною ішемії та виразкування слизової, а також виникнення гострої ШКК в подальшому. Лейоміоми із екзофітним характером росту можуть довго перебігати безсимптомно, досягати порівняно більших розмірів, і вперше клінічно проявляться симптомами стиснення поруч розташованих анатомічних структур (наприклад, при локалізації у середостінні) [50].

Лейоміоми, які походять із м'язової пластинки слизової оболонки частіше за все ростуть ендофітно. Лейоміоми, які походять із власного з м'язового шару стінки порожнистого органу, частіше ростуть інтрамурально

або екзофітно[38].

На анатомічну локалізацію новоутворення, шар його походження та варіант росту потрібно звертати особливу уваги під час передопераційної діагностики лейоміоми ШКТ, оскільки вони відіграють важливе значення при виборі методу оперативного лікування лейоміоми в подальшому.

#### **1.4. Патогістологічна та імуногістохімічна характеристика лейоміом, а також особливості їх молекулярно-генетичного аналізу**

СЕН мезенхімального походження, до яких відносяться лейоміоми, ШКСП та лейоміосаркоми, мають багато патоморфологічних особливостей, що перекриваються, тому їх точна діагностика зазвичай є складною [51].

Лейоміома, доброякісна гладком'язова пухлина, є другою за поширеністю мезенхімальною пухлиною ШКТ після ШКСП. Більшість того, що ми сьогодні знаємо про будову лейоміоми, було вивчено і описано Virchow у 1863 році [9]. Макроскопічно лейоміоми ШКТ виглядають як щільно-еластичні пухлини із гладкою поверхнею, білуватого кольору. Ці новоутворення добре відмежовані від оточуючих тканин, але не мають справжньої капсули. Натомість їм притаманна наявність псевдокапсули, яка є ущільненням м'язових волокон тканини, що оточує лейоміому. На поперечному розрізі лейоміоми мають біле, сіре, коричневе або жовте забарвлення і волокнисту структуру[52].

Точний діагноз для СЕН рідко можна встановити до моменту виконання патогістологічного та імуногістохімічного досліджень [1]. При патоморфологічному дослідженні класична лейоміома складається із характерних добре диференційованих веретеноподібних гладком'язових клітин, що розташовані пучками або завитками. Ці клітини мають характерну еозинофільну цитоплазму, а їх мономорфні ядра виглядають подовженими, із заокругленими кінцями, (через таку характерну форму їх часто називають сигароподібними ядрами). У середині ядер містяться тонкі ниточки хроматину [53]. Лейоміоматозним клітинам притаманний низький рівень мітотичної

активності. Навколо міоцитів можуть розміщуватись прошарки сполучної тканини [54].

Морфологічно істинні лейоміоми ШКТ відрізняються від шлунково-кишкових стромальних пухлин (ШКСП) клітинами-попередницями, із яких походять ці два різні види мезенхімальних новоутворень. Якщо лейоміома походить із істинного гладком'язового міоцита, то ШКСП походять із інтерстиційних клітин Кахаля [13]. Однак, при морфологічній діагностиці досить важко віддиференціювати ці два види новоутворень. Крім того, дослідження останніх років виявили, що клітини, морфологічно ідентичні інтерстиціальним клітинам Кахаля, виявлені в глибоких та поверхневих лейоміомах ШКТ. Вони, як правило, дифузно розсіяні в товщі істинної лейоміоми між волокнами гладких м'язів, або можуть утворювати невеликі скупчення, і складають не більше 20% від усіх клітин істинної лейоміоми [55]. При чому, у таких новоутвореннях не виявлено мутацій гену KIT чи PDGFRA, що класично притаманне ШКСП, тому їх назвали лейоміомами ШКТ, що містять інтерстиційні клітини Кахаля [56].

Натомість, під час проведення патоморфологічного дослідження лейоміому від лейоміосаркоми відрізнити досить легко. Макроскопічно лейоміосаркома часто може нагадувати лейоміому, але характеризується нерівним бугристим контуром, щільною консистенцією, а в середині пухлини можуть бути присутні ділянки некрозу та крововиливів [51]. Поверхня розрізу лейоміосаркоми виглядає буро-коричневою або білою, часто вражаючи прилеглі тканини, такі як слизова або серозна оболонка. Гістологічно лейоміосаркома складається з різноманітних змішаних проліферуючих веретеноподібних клітинних елементів, з добре вираженим фасцикулярним клітинним малюнком, демонструючи різний ступінь диференціювання гладком'язових клітин, що характеризуються інтенсивною еозинофільною цитоплазмою, ядерною атипією та плеоморфізмом, а також високою мітотичною активністю (>5/10 HPF) і вогнищевим некрозом [57].

Більшість міжнародних наукових медичних джерел та організацій для

представлення та порівняння медичної інформації використовують Міжнародну класифікацію хвороб – Онкологія, 3-тє видання (МКХ-О-3) [58], в той час як в Україні для представлення будь-якої статистичної медичної інформації частіше використовується Міжнародна класифікація хвороб, 10 видання (МКХ-10) [59]. МКХ-О-3 має двохосову структуру, і в першу чергу є статистичною класифікацією, тому що базується на детальніших клінічних класифікаціях – морфологічній (яка взята із Систематизованої номенклатури медицини – SNOMED) та топографічній (розділ «Новоутворення» МКХ-10). МКХ-О-3 в рубриці «Міоматозні утворення» (889-892) виділяє наступні морфологічні підтипи лейоміоми: проста лейоміома, епітелоїдна лейоміома, клітинна лейоміома, чудернацька лейоміома, ангіолейоміома, метастазуюча лейоміома [60]. Кожен із цих патоморфологічних підтипів лейоміоми має свої особливості, які впливають на подальший ріст і розвиток пухлини.

У сучасних наукових публікаціях морфологічній будові лейоміом ШКТ приділяється незначна увага. Більшість авторів повідомляють про діагностовані лейоміоми ШКТ із класичною гістологічною будовою, яка, згідно МКХ-О-3 відповідає патоморфологічному підтипу простої лейоміоми. Однак, є автори, які зауважують, що лейоміоми ШКТ характеризуються певним плеоморфізмом. Так, Aurea et al. повідомляють, що у резектованій гігантській лейоміомі стравоходу під час патоморфологічного дослідження ділянки типової морфологічної будови поєднувались із ділянками клітинної лейоміоми та ділянками коагуляційного некрозу (<10%), без клітинної атипії [40]. В свою чергу, Agaimy A. та Wunsch P. H. повідомили, що деякі випадки лейоміом ШКТ відрізняються своєю морфологічною будовою від “класичної” лейоміоми. Автори назвали їх симпластичними лейоміомами. Також вони повідомляли про діагностований випадок клітинної лейоміоми [7].

Тобто, лейоміоми ШКТ характеризуються певним патогістологічним плеоморфізмом, що передбачає варіабельність їхніх морфологічних характеристик в межах своєї групи пухлин.

Імуногістохімічна діагностика станом на сьогодні вважається єдиним

діагностичним методом, який здатний встановити етіологію будь-якого новоутворення. Для лейоміом ШКТ цей метод діагностики є особливо актуальним, оскільки допомагає точно віддиференціювати лейоміоми від ШКСП. Така диференціація особливо важлива, оскільки ШКСП є злоякісним новоутворенням, здатним до метастатичного поширення. А тактика лікування і клінічного ведення пацієнтів із лейоміомою і пацієнтів із ШКСП відрізняється [61].

Імуногістохімічно всі лейоміоми ШКТ характеризуються сильною експресією гладком'язових маркерів. Вони позитивні до десміну (Desmin) та гладком'язового актину (SMA), але негативні до таких імуногістохімічних маркерів, як CD 34 і CD 117 [62]. Однак, як повідомляють останні дослідження, більшість лейоміом стравоходу та шлунку містять також поодинокі клітини, які імуногістохімічно є позитивними до CD 117 (що, в свою чергу, є характерним для GIST) [55]. Тому, під час імуногістохімічної діагностики варто звертати особливу увагу на інтенсивність імуногістохімічної реакції. Діагностично важливою є наявність сильної імуногістохімічної реакції із будь-яким імуногістохімічним маркером [63].

Гладком'язовий актин (SMA) належить до сімейства глобулярних багатofункціональних білків, які є головними компонентами мікрофіламентів. Він є однією із шести різних ізоформ актина, якому належить важлива роль у скоротливій функції гладких м'язів. Антитіла до актину гладких м'язів є надійними маркерами для визначення гладком'язових пухлин. Висока експресія гладком'язового актину визначається у непроліферативних та помірно проліферативних пухлинах. У високопроліферативних пухлинах експресія гладком'язового актину слабкіша [28].

Десмін (Desmin) – це білок проміжних філаментів усіх трьох типів м'язових клітин (посмугованих клітин скелетних м'язів, клітин серцевого м'язу та гладкої мускулатури). Також десмін є специфічним маркером міогенного диференціювання клітин, тому при імуногістохімічному



фарбуванні лейоміоми ШКТ, як пухлини міогенного походження, також характеризувались високим рівнем експресії десміну [53].

CD 117 (c-kit, КІТ) – рецепторна тирозинкіназа III типу, яка бере участь у передачі клітинних сигналів у деяких типах клітин. Зазвичай КІТ активується шляхом зв'язування його ліганда, фактора стовбурових клітин. Це призводить до каскаду фосфорилування, який в кінцевому результаті активує фактори транскрипції в клітинах різних типів. Така активація впливає на апоптоз, диференціювання клітин, проліферацію, хемотаксис і адгезію. Патологічна активація КІТ шляхом мутацій призводить до неоплазії КІТ-залежних і КІТ-позитивних типів клітин [34].

CD34 – це одноланцюговий трансмембранний глікопротеїд, який, як доведено у роботах Nielsen J.S., визначається окрім клітин гемопоетичного ряду у клітинах-попередниках м'яких тканин, зокрема м'язової, із клітин-попередників якої можуть розвиватися ГІСТ [64]. Цей факт пояснює експресію маркера в частині ГІСТ, переважно у веретеноподібному варіанті, що має ознаки гладком'язового походження.

Крім імуногістохімічних маркерів, які використовуються для встановлення етіології новоутворень, існують інші маркери, за допомогою яких можна оцінити певні характеристики пухлини, наприклад, ступінь її проліферативної активності та ступінь ангиогенезу.

Білок Кі-67 – найбільш поширений маркер клітинної проліферації як у нормальних, так і у пухлинних клітинах. Кількісним показником рівня проліферації є індекс проліферативної активності (ІПА), виражений у відсотках. Він показує, який відсоток клітин активно ділиться [65]. Як правило, проліферуючі клітини розташовуються поблизу кровоносних судин, або у так званих «зонах росту». Визначення індексу Кі-67 (індексу проліферації) є більш чутливим методом для оцінки проліферативної активності, ніж підрахунок фігур мітозу під час морфологічного дослідження, оскільки дозволяє ідентифікувати клітини у всіх активних фазах клітинного циклу і зменшує вірогідність хибної інтерпретації мікроскопічної картини [66]. Якщо ІПА

коливається в межах 0-5%, то таке новоутворення вважають доброякісним, тобто новоутворенням із низькою проліферативною активністю [67]. Якщо П становить 5-15% - таке новоутворення вважається потенційно злоякісним, або новоутворенням із помірною проліферативною активністю. Коли П перевищує 15% - новоутворення вважається злоякісним [68].

Антиген CD31, також відомий як молекула адгезії тромбоцит-ендотеліальних клітин-1 (PECAM-1). Він є трансмембранним глікопротеїдом, який експресується ендотеліальними клітинами судин. При імуногістохімічному дослідженні він використовується в якості чутливого та специфічного імуногістохімічного маркера судинної диференціації [65].

У 2016 році група вчених із Норвегії опублікувала результати цитогенетичного та молекулярно-генетичного аналізу двох шлунково-кишкових лейоміом, виявлених у стравоході та тонкому кишечнику. РНК-секвенування виявило злиття FN1-ALK транскриптів в обох пухлинах. RT-PCR разом із секвенуванням методом Сангера підтвердило мутацію FN1-ALK транскриптів. Це перше в науковій літературі повідомлення про мутацію в гені ALK у шлунково-кишкових лейоміомах [69]. Результати цього дослідження мають потенційне клінічне значення, оскільки кризотиніб, селективний інгібітор ALK, може стати ефективним препаратом для лікування пацієнтів, у яких лейоміоми мають мутацію в гені ALK. Це вперше мутація гену ALK виявлена у цих рідкісних доброякісних пухлинах ШКТ. З іншої сторони, ALK мутація ніколи не спостерігалась при маткових лейоміомах, що свідчить про значну різницю у патогенезі цих доброякісних пухлин в залежності від їх локалізації. Таким чином, виявилось що ALK може бути мішенню для таргетної терапії у пацієнтів, пухлини яких, в тому числі і шлунково-кишкові лейоміоми, мають мутацію в гені ALK. Хоча, пріоритетним для лейоміом ШКТ залишається хірургічне лікування.

На сьогоднішній день не існує достовірних даних про статистику малігнізації лейоміом. У 2000 році G. Hatch висунув гіпотезу (на основі свого аналізу), що відсоток малігнізації лейоміом стравоходу може коливатись в

межах 1-10% [5]. У 2020 році Таго Т. повідомив про випадок лейоміосаркоми поперечно ободової кишки із метастазами у регіональні лімфовузли, яка виникла внаслідок малігнізації лейоміоми цієї ж локалізації [68]. В описі цього клінічного випадку повідомляється, що лейоміосаркома була діагностована у тому ж самому місці, через 3 роки, після неповної резекції лейоміоми, яку на доопераційному етапі вважали поліпом товстої кишки. Мітотична активність видаленої лейоміоми чітко не визначалась, в той час як індекс проліферації KI-67 видаленої лейоміосаркоми становив 70-80%.

Також Yamamoto et al. у 2021 році повідомили про підтверджений випадок лейоміосаркоми, яка розвинулась внаслідок злоякісної трансформації лейоміоми шлунку [70]. Під час патогістологічного дослідження видаленого СЕН діаметром 20 мм було виявлено, що пухлина складається з двох різних компонентів: ділянки типової лейоміоми на периферії та та центральної ділянки лейоміосаркоми, що демонструє більшу клітинність, виражену ядерну атипію, некроз і посилений мітоз. Також описано випадки симультанного (одночасного) захворювання на лейоміому та лейоміосаркому стравоходу [71].

### **1.5. Особливості клінічного перебігу та основні симптоми, пов'язані із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту**

Лейоміоми ШКТ діагностуються у хворих різних вікових груп, але найчастіше у віці 50-70 років [7]. Що стосується гендерної приналежності, то деякі автори повідомляють про однакову частоту лейоміом ШКТ як у чоловіків, так і у жінок [29], а інші свідчать про те, що співвідношення чоловіків до жінок складає 2:1 [72]. Існує ще третя група авторів, які висловлюють думку, що лейоміоми ШКТ, подібно до лейоміом матки, можуть бути гормончутливими до прогестерону, а отже частіше будуть діагностуватись у жінок [30].

Розмір лейоміоми може варіювати від декількох міліметрів до 20 см [73]. За даними 40-річного дослідження Massachusetts General Hospital середній розмір симптоматичної лейоміоми становить 5,3 см, безсимптомної -

1,5 см [74]. Якщо класифікувати лейоміоми ШКТ за їх розміром, то новоутворення 0-2 см вважаються малими, 2-5 см - середніми, 5-10 см - великими, а більше 10 см - гігантськими [57].

Форма лейоміоми теж може бути різною. Частіше це кругла чи овальна форма, яка зустрічається переважно у новоутвореннях, що ростуть ендофітно чи екзофітно. Лейоміоми з інтрамуральним характером росту мають переважно підковоподібну або неправильну “імбирну” форму [23].

У переважної більшості пацієнтів (94.8%) діагностують поодинокі, солідні, лейоміоми. Дуже рідко можна зустріти пацієнтів із множинними лейоміомами, які діагностуються у вигляді декількох окремих вузлів [22]. Множинні лейоміоми відрізняються від лейоміоматозу стравоходу, надзвичайно рідкісного захворювання, пов'язаного з синдромом Альпорта, що демонструє делеції та перебудови гена COL4A5/COL4A6. Є лише кілька повідомлень про пацієнтів із множинними лейоміомами [75].

У дослідженнях із великими групами спостереження повідомляється, що у близько 50% пацієнтів лейоміоми ШКТ є симптоматичними, у решти дане захворювання може перебігати безсимптомно [74], хоча часто транслюється хибна думка, що більшість шлунково-кишкових лейоміом є безсимптомними. Дане новоутворення не має жодних патогномонічних симптомів, а наявність самих симптомів та їх вираженість залежать від розміру лейоміоми, її локалізації та характеру росту. Досить часто лейоміома не є безпосередньою причиною симптомів, із якими звертається пацієнт. Часто такі симптоми є проявом інших, супутніх, захворювань, таких як гіперацидний чи гіпоацидний гастрит, ГЕРХ, грижа стравохідного отвору діафрагми, ахалазія стравоходу [8].

При локалізації лейоміоми у стравоході, та її ендофітному чи інтрамуральному рості, на перший план виступають такі симптоми, як ретростернальний чи епігастральний дискомфорт/біль (68%), дисфагія (52%), ГЕРХ (38%), блювання (15%) [23]. Спочатку ці симптоми можуть турбувати час від часу, але пізніше, зі збільшенням розміру новоутворення, їх

інтенсивність та періодичність зростатимуть. Деякі пацієнти можуть відмічати втрату ваги, яка трапляється внаслідок зменшення споживання їжі через неприємні больові відчуття, а не внаслідок анаболічних процесів в організмі, як при злоякісних новоутвореннях. Якщо симптоми виражені помірно, часто пацієнти впродовж декількох років не звертаються за медичною допомогою, і, відповідно, в такому випадку діагностувати лейоміому ШКТ на ранній стадії її розвитку неможливо. Якщо лейоміома стравоходу характеризується екзофітним характером росту, то частіше за все вона може виявлятися симптомами стиснення органів середостіння, таких як трахея, головні бронхи, грудний відділ аорти. Тоді першими симптомами, із якими пацієнт буде звертатись за допомогою, будуть кашель, задишка, порушення роботи серця [57], гіповентиляція та ателектаз легені, симптоми компресії наддіафрагмальної частини нижньої порожнистої вени та інші [40].

При локалізації лейоміоми з ендофітним або інтрамуральним характером росту у шлунку, хворі частіше скаржаться на біль чи дискомфорт у верхній частині живота, а також на різні прояви диспептичного синдрому (відчуття переповнення шлунку після прийому їжі, відчуття раннього насичення, легка нудота) . Також досить часто першим проявом такої лейоміоми буде ШКК, і будь-які симптоми, пов'язані із нею (мелена, гематемезис, гостра чи хронічна анемія) [76]. Механізм ШКК в даному випадку пов'язаний із розтягненням та ішемією слизової, яка вкриває лейоміому, подальшою появою виразкувань, які стають причиною такої кровотечі [29]. Факторами, які можуть сприяти виникненню кровотечі у пацієнтів із лейоміомами ШКТ є прийом антикоагулянтів, нестероїдних протизапальних засобів та кортикостероїдів. Якщо лейоміома з ендофітним характером росту, на ніжці, буде розташовуватись поблизу гастро-дуоденального переходу, вона може стати причиною інвагінації та повної чи часткової шлункової непрохідності [77].

Значно рідше лейоміоми шлунку ростуть екзофітно. В таких випадках новоутворення довго може перебігати безсимптомно, і вперше

діагностуватись при досягненні великих розмірів [78]. В таких випадках вони можуть бути випадковими діагностичними знахідками або проявлятись помірним больовим синдромом. Описано також випадок екзофітної лейоміоми шлунку, яка ускладнилась гемоперитонеумом [79].

Лейоміоми дванадцятипалої кишки частіше ростуть ендофітно, і вперше можуть проявлятись симптомами гострої або хронічної ШКК [80], або симптомами інвагінації та кишкової непрохідності [81].

Новоутворення верхніх відділів ШКТ спричиняють менше 3% усіх клінічно значущих випадків кровотеч цієї локалізації. Але дуже часто саме кровотеча може бути початковим проявом наявності новоутворення, частіше злоякісного, рідше - доброякісного. Слід відрізнити ШКК, викликані спонтанним розривом пухлини, і ШКК, що виникли внаслідок розтягнення і ерозування слизової над новоутворенням. Якщо перший тип кровотеч більше характерний для злоякісних новоутворень, то другий тип – для доброякісних новоутворень, до яких відноситься лейоміома ШКТ [48].

### **1.6. Інструментальні методи діагностики лейоміом ШКТ**

Усі інструментальні методи діагностики СЕН верхніх відділів ШКТ направлені на встановлення їх анатомічної локалізації, шару походження, характеру росту новоутворення, взаємодії новоутворення із оточуючими органами і структурами, залученості у процес регіональних лімфатичних вузлів.

Вміння комбінувати різні діагностичні методи між собою, враховуючи особливості і «сильні» сторони кожного із них, має важливе значення для вибору подальшої лікувальної тактики та оптимального методу оперативного втручання для кожного пацієнта індивідуально.

Більшість алгоритмів, у яких висвітлюються питання діагностики СЕН верхніх відділів ШКТ, вказують на те, що верхня ендоскопія є найкращим методом первинної діагностики лейоміом, як виду СЕН. Раніше повідомлялося, що частота виявлення підслизових новоутворень за

допомогою ЕГДС становить приблизно 0,4%. На даний час, завдяки розвитку ендоскопічної техніки та широкому використанню цієї процедури в клінічній діагностиці, цей показник зріс до 0,8-2% [82]. Езофагогастроуденоскопія (ЕГДС) дозволяє визначити локалізацію новоутворення, характер росту, колір, розмір, консистенцію при так званій інструментальній пальпації, стан слизової над новоутворенням (наявність гіперемії, ерозій, виразкування) та його рухливість [83].

Якщо підслизове новоутворення характеризується ендofітним ростом, діагностична цінність ЕГДС може бути досить високою. За даними деяких авторів діагностична чутливість ЕГДС для виявлення потенційно злоякісних новоутворень становить 64,5%. Але, якщо новоутворення росте інтрамурально або екзофітно, ефективність ЕГДС та її діагностична цінність значно знижуються, особливо якщо пухлина невеликого розміру і внутрішній просвіт порожнистого органу не деформовано [84].

Неускладнена лейоміома з ендofітним характером росту на ЕГДС буде виглядати як напівсферичне новоутворення з рівними контурами, щільне при натисканні, мало рухоме, із незміненою слизовою, що його вкриває, із переважним розташуванням середній та нижній третинах стравоходу або у шлунку [25].

Крім того, ЕГДС не дозволяє відрізнити екстраорганну патологію від власне СЕН, не дозволяє отримати пошарове зображення стінки порожнистого органу, що унеможлиблює використання цього методу для повноцінної диференційної діагностики [3]. Rosch et al. у своєму дослідженні показали, що 66 із 150 підозрюваних на ЕГДС субепітеліальних пухлин насправді не були пухлинними утвореннями. Oztaset al. у своєму дослідженні дійшли висновку, що за допомогою звичайної ендоскопії важко відрізнити екстралюмінальне стиснення і субепітеліальне ураження. Подібного висновку дійшли автори інших досліджень, хоча рівень діагностики при виконанні ЕГДС може відрізнятись у різних установах [1].

Для деяких СЕН, таких як ліпоми, дуплікativні кісти та ектопічна

підшлункова залоза, ендоскопічне дослідження може бути інформативним і діагностичним. Однак ЕГДС є неінформативною для диференційної діагностики між СЕП із низьким потенціалом злоякісності, наприклад, лейоміомами, та новоутвореннями із високим ризиком злоякісної трансформації, наприклад, ГІСТ. Такі новоутворення потребують використання точніших діагностичних методів і широкої диференційної діагностики. Тому вважається, що ендосонографія є обов'язковою для вирішення подальшої тактики, якщо на ЕГДС візуалізується ймовірно підслизове утворення [85].

В Україні ЕГДС досі часто використовують в клінічній практиці і як метод первинної діагностики, і як метод подальшого спостереження за ймовірною СЕП, якщо немає можливості виконати ендоскопічну ультрасонографію (ЕУСГ). Такий підхід у нашій країні співпадає з рекомендаціями ESGE, які пропонують використовувати ЕГДС, як єдиний метод, для спостереження за асимптоматичними стравохідними та шлунковими СЕН з невизначеним діагнозом, якщо розмір цих новоутворень не перевищує 2 см і вони безсимптомні [1]. Коли під час такого спостереження на ЕГДС реєструється ознаки малігнізації (“malignant signs”) новоутворення, такі як збільшення його розміру, виразкування слизової над ним, та / або нерівність контурів, в подальшому рекомендується поглиблена діагностика такого новоутворення за допомогою ЕУСГ з/без тонкогілкової біопсії (ТГБ) та контрастна КТ.

Контрастна рентгенографія (КРГ) є неоптимальним методом діагностики для лейоміом верхніх відділів ШКТ. Але його досі використовують у зв'язку із простотою виконання, неінвазивністю, широкою доступністю, а також за неможливості виконання діагностичної ендоскопії, особливо у невеликих лікувальних закладах. Тому трапляються випадки, коли лейоміоми ШКТ вперше випадково діагностуються саме за допомогою контрастної рентгенографії [87].

В даний час контрастні дослідження травного тракту проводяться,



головним чином, із застосуванням методу одного контрасту, що передбачає або пероральне, або ректальне введення рентгенконтрастного засобу (РКЗ), як правило, барієвої суспензії. Метод подвійного контрастування, при якому подається суміш газу з невеликою кількістю РКЗ, рутинно вже не застосовується. Однак, контрастна рентгенографія є більш специфічним методом для діагностики патологій слизової оболонки, і навпаки має низьку діагностичну цінність та специфічність для підслизових новоутворень, до яких належать лейоміоми ШКТ. Діагностична картина лейоміом верхніх відділів ШКТ може відрізнитись в залежності від характеру росту новоутворення [88].

Під час контрастної рентгенографії можна виявити підслизові новоутворення, які в діаметрі більше 1 см і ростуть ендолюмінально. Лейоміома на контрастній рентгенографії візуалізується як одиночний центрально розміщений дефект наповнення овальної або круглої форми. Контури новоутворення чіткі, складки слизової дугоподібно його огинають, якщо розмір новоутворення невеликий. Якщо розмір новоутворення більше 6 см, і воно локалізується у шлунку, спостерігається рентгенологічний симптом «хибного» обриву складок слизової шлунка біля основи новоутворення. В деяких випадках може спостерігатись порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. У випадку інтрамурального росту лейоміоми та її значних розмірах, при рентгенологічному дослідженні виявляється крайовий дефект наповнення з чіткими контурами. Перистальтична хвиля на рівні пухлини не визначається. При екстраюмінальному варіанті росту спостерігається рентгенологічний симптом «ямочки» внаслідок деформації слизової, яка обумовлена натягуванням стінки порожнистого органу новоутворенням, яке росте в сторону черевної порожнини, і втягнення слизової в сторону росту пухлини [90].

Однак, метод контрастної рентгенографії не дозволяє встановити етіологію новоутворення, і визначає лише непрямі ознаки його доброякісного чи злоякісного характеру. Впродовж останніх років барієву контрастну рентгенографію виконують рідко, що пов'язано із переважним використанням

діагностичної ендоскопії у повсякденній клінічній практиці [91].

Ендоскопічне ультразвукове дослідження є дуже корисним інструментом для оцінки лейоміом верхніх відділів ШКТ. Його можна використовувати не тільки для оцінки ультразвукової структури новоутворення, а і для визначення взаємозв'язку між пухлиною та навколишніми тканинами, периферійними лімфатичними вузлами та прилеглими органами [92].

Згідно з дослідженням Kuroki et al. [93], під час виконання ендоскопічної ультрасонографії (ЕУСГ) у стінці ШКТ умовно можна виділити п'ять шарів, які можна співставити із гістологічними шарами стінки ШКТ: перший гіперехогенний шар відповідає слизовій оболонці порожнистого органу; другий гіпоехогенний шар відповідає м'язовій пластинці слизової оболонки; третій гіперехогенний шар відповідає підслизовому шару; четвертий гіпоехогенний шар відповідає власній м'язовій оболонці; п'ятий гіперехогенний шар відповідає серозній оболонці. Стінка стравоходу у верхній та середній третині не має серозного шару, тому у цих відділах п'ятий ендосонографічний шар відповідає навколишній сполучній тканині.

Під час ультрасонографії оцінюють розмір, форму, чіткість країв, неоднорідність, ехогенність, шар походження, наявність крайового просвітлення, наявність кістозних змін і кальцифікації. Розмір новоутворення вимірюють у міліметрах. За різними критеріями ендосонографічного дослідження ми можемо попередньо спрогнозувати природу підслизового новоутворення [94].

Під час виконання ендосонографічного дослідження лейоміома буде виглядати як гомогенне гіпоехогенне утворення, з чіткими контурами та однорідною структурою, яке походить з другого або четвертого ендосонографічного шару. Крім того, під час виконання ендосонографії можна візуалізувати регіональні лімфатичні вузли, а з допомогою доплерівського картування оцінити регіональний кровоток в новоутворенні. За даними літератури, діагностична специфічність ендосонографії для ШКТ перевищує

інші методи візуалізації, такі як трансабдомінальне ультразвукове обстеження, рентгенографія ШКТ, комп'ютерна томографія [95].

Можливість встановити шар походження лейоміоми ШКТ за допомогою ендосонографії напряду буде впливати на вибір тактики оперативного лікування [96]. Для лейоміом, що походять із другого ендосонографічного шару кращим методом оперативного втручання буде ендоскопічна резекція. Тоді як для лейоміом, що походять із четвертого ендосонографічного шару, можуть використовуватись як ендоскопічна резекція, так і лапароскопічна резекція, лапароскопічна чи торакокопічна енуклеація. Неправильно спланована операція може призвести до перфорації ШКТ або до вибору неоптимального великого резектуючого оперативного втручання. ЕУСГ робить лікування лейоміом верхніх відділів ШКТ більш безпечним, раціональним та економічним [3].

За даними Ху G. чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність і негативна прогностична цінність ЕУСГ для діагностики лейоміоми стравоходу становили 99,1%; 48,3%; 88%; 93,3% відповідно. Загальна діагностична точність ЕУСГ становила 88,6% [22]. Точність ЕУСГ тісно пов'язана із технологічним і клінічним досвідом оператора та наявним ультразвуковим обладнанням [97].

І хоча ЕУСГ дозволяє діагностувати підслизове новоутворення і навіть вказати на певні ознаки його потенційної злоякісності (розмір більше 2 см, нечіткі контури, неоднорідність структури, гіпоехогенність, кальцинати, кістозний компонент, регіонарні аденопатії, швидкий ріст при виконанні ЕУСГ в динаміці), цей метод дослідження не дозволяє встановити кінцевий патогістологічний діагноз [98].

Комп'ютерна томографія (КТ) є найбільш поширеним і доречним дослідженням для оцінки мезенхімальних пухлин шлунку та стравоходу. Звичайна КТ зазвичай не допомагає встановити діагноз. Натомість двофазна контрастна КТ є кращою, оскільки вона допомагає краще визначити васкуляризацію новоутворень, завдяки чому покращує їх диференційну

діагностику. В якості негативного контрасту для оцінки порожнистих органів ШКТ можна використовувати питну воду (500 мл), яку пацієнт випиває безпосередньо перед дослідженням або спеціальних препаратів. Це дозволяє краще оцінити слизову оболонку [99].

Лейоміоми на КТ зазвичай виглядають як круглі або овальні новоутворення, з гладкою поверхнею, демонструючи однорідне легке контрастне підсилення. Виразкування слизової найчастіше може спостерігатись у новоутворень > 2 см. Некроз і кальцифікація зустрічаються дуже рідко, і є радше виключенням для лейоміом. При чому гомогенна структура новоутворення має найвищу діагностичну цінність серед інших діагностично значущих КТ-ознак для лейоміом ШКТ [100]. ШКСП – гіперваскулярні, тому на ККТ демонструють інтенсивне контрастне підсилення. Інтенсивність накопичення контрасту залежить від розміру новоутворення. Зазвичай, невеликі ШКСП демонструють гомогенне контрастне підсилення, а більші ШКСП – гетерогенні. За даними різних досліджень діагностична чутливість та специфічність комп'ютерної томографії для діагностики лейоміом коливається в межах 76-100% [102].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) рідко використовується для оцінки новоутворень шлунку, оскільки якість зображення погіршується внаслідок серцевих, респіраторних та перистальтичних рухів. В той же час її почали частіше використовувати для стадіювання деяких новоутворень шлунку та для подальшого динамічного спостереження за відповіддю цих новоутворень на консервативне лікування [103].

Перед скануванням стінки шлунку слід розтягнути оральним контрастом, зазвичай водою (500-900 мл). Протокол проведення магнітно-резонансної томографії включає в себе виконання стандартних T1 і T2 зважених зображень, з подальшим проведенням дифузно-зваженої (ДЗ) МРТ та динамічних знімків з використанням контрастного підсилення. Такі антиперистальтичні препарати, як бускопан чи глюкагон призначаються перед виконанням МРТ-дослідження, для того, щоб зменшити похибки зображення,

що виникають внаслідок перистальтичних рухів [104]. ШКСП на МРТ-знімках в режимі T1 зазвичай гіпоінтенсивні, а в режимі T2 – гіперінтенсивні. Однак, інтенсивність сигналу для ШКСП на МРТ може змінюватись в залежності від ступеня некрозу, кістозних змін і внутрішньоклітинних крововиливів. Проведені дослідження показали, що діагностичну чутливість ЗД МРТ можна порівнювати із ПЕТК, КТ у виявленні ШКСП, включаючи їх метастази [105].

Лейоміоми ШКТ характеризуються низькою або середньою інтенсивністю контрастного підсилення в T2 фазі МРТ. Однорідна структура, слабке або помірне контрастне посилення, відсутність ділянок некрозу, правильна овальна форма частіше свідчать на користь лейоміоми під час виконання МРТ [95].

Однак, точна етіологія СЕН не може бути встановлена за допомогою будь-якого інструментального методу діагностики. А точний передопераційний гістологічний та імуногістохімічний діагноз можуть суттєво впливати на вибір тактики лікування.

### **1.7. Передопераційна біопсія СЕН як метод встановлення його етіології**

Гістологічна та імуногістохімічна верифікація підслизового новоутворення можлива після отримання біологічного матеріалу для дослідження, тобто після виконання біопсії. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендує проводити передопераційну діагностичну біопсію для усіх СЕН, якщо вони  $\geq 2$  см в діаметрі [106]. В той час як ESGE говорить про те, що гістологічна верифікація потрібна для усіх СЕН із підозрою на їх злоякісну природу, навіть якщо вони  $\leq 2$  см [25].

Якщо говорити про методи ендоскопічної біопсії, то ESGE рекомендує для підслизових новоутворень  $< 2$  см використовувати МІАВ (Mucosal Incision Assisted Biopsy) як першу лінію вибору (first choice) або EUS – ТА (Endoscopic Ultrasonography Tissue Acquisition) як другу лінію вибору (second choice). Для підслизових новоутворень  $\geq 2$  см ESGE рекомендує EUS – ТА чи МІАВ як

рівноцінні методи біопсії. Оскільки підслизові новоутворення вкриті нормальною слизовою оболонкою, ендоскопічна щипцева біопсія не дозволяє отримати адекватний зразок тканини і є неінформативною для них [25].

МІАВ (Mucosal Incision – assisted biopsy) – «біопсія шляхом розрізу слизової оболонки» – це збірний термін, який включає в себе різні методи ендоскопічної біопсії, спільною рисою яких є отримання матеріалу для патогістологічного дослідження безпосередньо із пухлини. Ця мета реалізується або внаслідок розсічення слизової над новоутворенням, або внаслідок формування підслизового тунелю. Існують різні техніки МІАВ – біопсії: bite-on-bite, jumbo, snare та інші [107].

ESD теж є варіантом МІАВ – біопсії. Її ефективність була оцінена в одному мета - аналізі, в якому взяли участь 7 проспективних і 1 ретроспективне дослідження, і який в сумі налічував 209 пацієнтів з СЕН шлунку. Загальний відсоток адекватно відібраних зразків за допомогою ESD, згідно даних цього мета - аналізу, склав 95%, а відсоток клінічно значущих інтраопераційних кровотеч становив 0,07% [108].

Згідно даних різних досліджень, для пухлин < 2 см МІАВ виявилась ефективнішою у порівнянні із EUS – ТА (FNA). Однак, час виконання МІАВ значно більший, а рівень ризику виникнення клінічно значущих кровотеч становить близько 5%. Тому рішення про проведення МІАВ варто приймати враховуючи ризики виникнення кровотечі, а також враховуючи можливості ліквідації цієї кровотечі. Варто також врахувати той факт, що МІАВ може перешкодити наступній ендоскопічній резекції за допомогою підслизового тунелювання [109].

EUS – ТА (Endoscopic Ultrasonography Tissue Acquisition) – «забір тканин з використанням ендоскопічної ультрасонографії» включає в себе такі варіанти, як тонкоголкова аспірація – (ТА) і тонкоголкова біопсія (ТБ). Різниця між цими двома методами полягає у виді голки, яка використовується для взяття тканин на патогістологічне дослідження [110]. Згідно різних даних, ТБ перевищує ТАБ за всіма оціненими діагностичними результатами, такими як

діагностичний рівень, адекватна швидкість забору матеріалу, діагностична точність, кількість проходів голки, необхідна для отримання діагностичних зразків. Рівень клінічно значущих кровотеч при ТБ під контролем ЕУСГ  $\leq 1\%$ . Також ТБ не порушує цілісність пухлини і не впливає на прогноз захворюваності. Використання цього методу біопсії асоціюється з мінімальним травматизмом. Це робить можливим виконання мініінвазивних ендоскопічних втручань після такого виду біопсії [111].

Однак в Україні ТБ наразі не є широко вживаним методом у звичайних клінічних умовах. Цей вид діагностики можна проводити лише в обмеженій кількості медичних закладів, оскільки він вимагає спеціального ендоскопічного обладнання, досвідченого лікаря – ендоскопіста, а також присутності цитолога в ендоскопічному кабінеті, щоб підтвердити, що зразки для подальшої патоморфологічної та імуногістохімічної діагностики відібрані адекватно. Крім того, цей метод діагностики є досить дорогим. Тому лише обмежена кількість пацієнтів може пройти цю діагностичну процедуру [112]. Крім того, передопераційна біопсія є недоцільною, якщо планується оперативне втручання, новоутворення піддається резекції, а пацієнт операбельний [113].

Після виконання діагностичної біопсії, ми можемо проводити гістологічну та імуногістохімічну оцінку отриманих зразків. Діагностична цінність патогістологічного дослідження після ТБ за даними різних досліджень оцінюється в межах 83-100%. Тоді як діагностична цінність імуногістохімії оцінюється в межах 95-100% [114].

Хоча стратегія лікування СЕН має ґрунтуватися на патогістологічному діагнозі, більшість таких новоутворень в клінічній практиці, як в Україні так і за кордоном, видаляються без передопераційної гістологічної діагностики. Зокрема, ESMO повідомляє, що для невеликих СЕН розміром  $< 2$  см виконання ендоскопічної біопсії може бути складним, а оперативне втручання може бути єдиним способом встановлення гістологічного діагнозу [115].

## 1.8. Методи хірургічного лікування лейоміом верхніх відділів ШКТ

На даний час не існує єдиної думки стосовно тактики лікування лейоміом ШКТ. Деякі автори вважають, що хірургічне втручання не потрібне при невеликому розмірі лейоміоми (15-20 мм) і при їх безсимптомному перебігу, і що таким пацієнтам потрібне лише періодичне спостереження [26]. На противагу їм, інші вчені стверджують, що пухлини варто видаляти, навіть якщо вони безсимптомні і невеликого розміру [40].

Стандартним підходом до хірургічного лікування лейоміом ШКТ вважається їх повна макроскопічна резекція. Як повідомляє американське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE), метод резекції СЕН обирається залежно від його розміру, розташування, а також від наявності кваліфікованого хірурга зі знанням техніки конкретного оперативного втручання, яке може здійснюватися методами ендоскопічної резекції, лапароскопічної/торакокопічної резекції та хірургічної резекції. Перевага буде завжди віддаватись менш інвазивному можливому методу оперативного втручання і економній органозберігаючій резекції [116].

Ендоскопічна резекція (ЕР) є методом вибору для лейоміом  $\leq 35$  мм, які походять із м'язової пластинки слизової оболонки з ендофітним характером росту, або лейоміом, що походять із верхніх шарів власного м'язового шару, з ендофітним характером росту, коли пухлина розміщується у анатомічно складних для лапароскопічної та торакокопічної резекції ділянках [50].

У порівнянні із відкритими хірургічними та лапароскопічними втручаннями, ЕР має значні переваги не тільки з точки зору часу операції, післяопераційного відновлення, та вартості хірургічного лікування. Вона також допомагає зберегти більшість анатомічних структур стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, що в свою чергу забезпечує підтримання нормальної фізіології травлення і забезпечує кращу якість життя пацієнта. Широко відомі такі методи ендоскопічної резекції, як ендоскопічна слизова резекція - EMR (Endoscopic Mucosal Resection) та ендоскопічна підслизова



десекція - ESD (Endoscopic Submucosal Resection) [117].

У проведеній серії ретроспективних досліджень було доведено, що EMR характеризується високою технічною ефективністю і високим рівнем резекції R0 (90 - 96%) для новоутворень  $\leq 20$  мм в діаметрі, які розміщуються не нижче підслизового шару. Якщо новоутворення відповідає таким критеріям, то EMR має бути методом вибору, зважаючи на її широку доступність, меншу складність, коротший час виконання процедури і її нижчу вартість. У випадку, коли EMR не може бути використана, перевага надається ESD. Вона має порівняно вищий рівень резекції en block (від 89% до 100%) з краєм резекції R0 (від 74% до 93%), ніж EMR, і може навіть використовуватись для новоутворень, які походять із верхніх шарів м'язової стінки порожнистого органу за умови ендофітного характеру росту [118].

Однак, ESD залишаються неоптимальним методом ендоскопічної резекції для тих лейоміом, які походять із власного м'язового шару стінки порожнистого органу. Найкращим оперативним втручанням в цьому випадку є ендоскопічна резекція на всю товщу стінки (endoscopic full thickness resection - EFTR).

З моменту впровадження EFTR було розроблено численні методики її виконання. До них належать ендоскопічна підслизова екскавація (Endoscopic submucosal excavation – ESE), відкрита ендоскопічна резекція на всю товщу (Exposed endoscopic full-thickness resection - eEFTR), закрита ендоскопічна резекція на всю товщу (Non - exposed EFTR), підслизова тунельна ендоскопічна резекція (Submucosal tunneling with endoscopic resection - STER). Також є техніки, в яких поєднуються лапароскопічна і ендоскопічна хірургія - laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) [119].

ESE як вид EFTR є доповненням до таких методів EP, як EMR та ESD, при цьому частота резекції R0 коливається від 90 до 99%. Кілька ретроспективних нерандомізованих досліджень показали однаково ефективність ESE і STER для CEN  $\leq 15$  мм. Ye et al. показали, що 95,6% малих CEN стравоходу, що походять з власного м'язового шару, можуть бути

успішно видалені з негативними краями резекції за допомогою ESE. В свою чергу Jeong et al. продемонстрували високий рівень успіху ESE для резекції субепітеліальних пухлин шлунку [120]. До недоліків ESE відносять високу ймовірність перфорації, яка, за даними деяких авторів може сягати 13%. Однак перфорації під час виконання ESE частіше асоціюються з GIST та шванномами, оскільки ці пухлини щільно прилягають до навколишніх тканин. Крім того, при локалізації новоутворення в ділянці дна шлунку ймовірність виникнення перфорації теж може зростати [121].

Торакоскопічна резекція та лапароскопічна резекції є хорошою альтернативою відкритої торакотомії та відкритої лапаротомії. Історично так склалось, що відкриті оперативні втручання пропагувалися для досягнення чистоти хірургічних країв резекції R0, а також для того, щоб звести до мінімуму можливість пошкодження новоутворення та інсемінацію очеревини. Однак, численні дослідження довели, що торакоскопічна та лапароскопічна резекції новоутворень стравоходу та шлунку є здійсненними, безпечними та онкологічно обґрунтованими [122].

Вперше про використання торакоскопічного доступу для лікування лейоміоми стравоходу повідомив Everitt у 1992 році [123]. Перевагами відеоторакоскопії при лікуванні лейоміом стравоходу є її менша інвазивність, нижчий відсоток легеневих післяопераційних ускладнень, таких як ателектаз легені, значно менший післяопераційний біль в рані, чудовий косметичний ефект, а також значно нижча тривалість перебування пацієнта в стаціонарі. Відеоторакоскопічне оперативне втручання з приводу лейоміоми стравоходу проводиться шляхом енуклеації новоутворення. Передопераційна ендоскопічна біопсія новоутворення в такому випадку не рекомендується, оскільки може викликати фіброз між пухлиною та слизовою оболонкою, що підвищує ймовірність перфорації слизової під час енуклеації пухлини. Винятком є виконання ТБ під контролем ЕУСГ, за умови, що оперативне втручання буде відкладене на 2 тижні для повного відновлення слизової над новоутворенням [124].

Розмір і форма лейоміоми є ключовими критеріями для торакоскопичної енуклеації. Торакоскопична енуклеація новоутворень розміром  $> 10$  см може бути невдалою, оскільки вони є великими, часто неправильної форми і можуть оточувати стравохід по колу. Це може ускладнювати відділення лейоміоми від слизової оболонки і призвести до її перфорації, або до створення великого дефекту у м'язовому шарі стравоходу. Пухлини розміром  $< 1$  см під час відеоторакоскопії важко візуалізуються, тому торакоскопична енуклеація для лейоміом такого розміру теж не рекомендована [125].

Для пухлин верхньої і середньої третини стравоходу частіше використовують правий торакоскопичний доступ, а для пухлин нижньої третини стравоходу і ділянки гастро – езофагального переходу можна використовувати лівий чи правий торакоскопичний доступи, а також лапароскопічний трансхіатальний доступ. Після виконання торакоскопичної резекції лейоміоми стравоходу у невеликого відсотка пацієнтів можуть виникнути такі ускладнення, як стриктури та псевдодивертикули стравоходу [126].

Лапароскопічна резекція в наш час теж широко використовується для хірургічного лікування лейоміом ШКТ. Найпоширенішим видом лапароскопічної резекції є клиновидна резекція (ЛКР), яка набула популярності через її меншу інвазивність у порівнянні із аналогічним відкритим оперативним втручанням, а також через її онкологічну обґрунтованість та онкологічну безпечність для потенційно злоякісних новоутворень (досягнення чистоти резекції новоутворення R0 та зведення до мінімуму можливості пошкодження новоутворення та інсемінації очеревини) [127].

Велика кривизна шлунку, дно шлунку та його передня стінка є найбільш сприятливими місцями для ЛКР. Коли новоутворення розташовується на задній стінці шлунку, інтраопераційна ендоскопія допомагає точно локалізувати новоутворення, обрати адекватні межі резекції та скоротити час операції. Однак, коли новоутворення розташовується в ділянці гастро –

езофагального переходу або в ділянці пілоричного відділу шлунку, ЛКР може бути небезпечною через можливість стенозу входу чи виходу зі шлунку, а також через загрозу неспроможності анастомозу внаслідок сильного натягу тканин. В такому випадку для не ускладнених лейоміом з екзофітним характером росту операцією вибору може стати лапароскопічна енуклеація новоутворення, яка допоможе уникнути надмірної резекції стінки шлунку і максимально зберегти його анатомічний вигляд. Для лейоміом з ендофітним або інтрамуральним характером росту операцією вибору можуть стати різні методи ЕР.

Крім анатомічної локалізації лейоміоми, велике значення має також характер її росту. Пухлини, які ростуть інтрамурально, важче видаляти за допомогою ЛКР, оскільки такий вид резекції забирає велику частину тканин шлунку, а сильний натяг тканин в ділянці анастомозу може призвести до його неспроможності. Аналогічна проблема виникає і тоді, коли СЕН великого розміру. В таких ситуаціях методом вибору можуть бути різні види лапароскопічної резекція шлунку [128].

Торакотомічна та лапаротомічна резекції є методом вибору для великих, ускладнених лейоміом, коли виконання менш інвазивних оперативних втручань з різних причин є неможливим. Відкриті оперативні втручання є більш травматичними, часто не дозволяють зберегти анатомічну структуру органу і фізіологічний процес травлення в майбутньому, збільшують термін перебування хворого в стаціонарі, а також термін післяопераційної реабілітації, і, звичайно, є більш економічно затратними як для пацієнта, так і для медичного закладу зокрема [129].

**РОЗДІЛ 2****МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ****2.1 Матеріали дослідження**

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, наказу МОЗ України № 690 від 23,9.2009р «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» із відповідними змінами та доповненнями згідно наказу МОЗ України від 01,10.2015 № 639 «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08,12, 2015 № 520/27965, Настанови з клінічних досліджень МОЗ України « Лікарські засоби.

Для проведення патоморфологічного, імуногістохімічного та клінічного досліджень, впродовж 2010 – 2023 років ретроспективно та проспективно було відібрано медичні карти стаціонарних хворих, яким було встановлено діагноз лейоміоми верхніх відділів ШКТ за результатами виконаного післяопераційного патогістологічного дослідження. Усім пацієнтам виконувалось оперативне втручання у ВОКЛ ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця) та у Харківському науково – дослідному інституті загальної та невідкладної хірургії НАМН України (м. Харків) у відділеннях абдомінальної хірургії та оперативної ендоскопії. Згідно рекомендацій ВООЗ, верифікація діагнозу для пухлин ШКТ базується на комплексному оцінюванні як патогістологічних критеріїв, так і даних імуногістохімічного дослідження. Тому, для точної верифікації видаленого новоутворення та підтвердження вказаного у медичних картах стаціонарних хворих діагнозу лейоміоми ШКТ, діагностичні предметні скельця із біологічним матеріалом були повторно переглянуті

патоморфологом на базі Вінницького обласного патоморфологічного бюро, після чого їх використовували для виконання в подальшому імуногістохімічного дослідження. За результатами імуногістохімічного дослідження новоутворення вважалося лейоміомою ШКТ, якщо проявляло позитивну імуногістохімічну реакцію до таких імуногістохімічних маркерів, як гладком'язовий актин (Smooth Muscle Actin, SMA) та Десмін (Desmin), а також негативну імуногістохімічну реакцію до таких імуногістохімічних маркерів, як CD 117 та CD 34 (диференційна діагностика з шлунково-кишковими стромальними пухлинами). Тобто, критеріями включення хворих у дослідження були:

- встановлений діагноз лейоміоми ШКТ за результатами післяопераційного патогістологічного дослідження;
- підтверджений діагноз лейоміоми ШКТ після повторного патогістологічного дослідження;
- підтверджений діагноз лейоміоми за результатами імуногістохімічного дослідження;

Загальна кількість хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ, які увійшли у дослідження склала 68 пацієнтів, серед них були чоловіки та жінки, вік яких становив від 24 до 83 років. Для вивчення диференційних патоморфологічних, імуногістохімічних та клінічних ознак, усіх хворих було поділено на дві групи.

В основну групу дослідження увійшло 32 пацієнти із лейоміомами ШКТ, що ускладнилися шлунково – кишковою кровотечею. Це були пацієнти віком від 25 до 83 років. Серед них було 17 (53%) чоловіків і 15 (47%) жінок. У 29 пацієнтів ускладнені кровотечею лейоміоми локалізувались у шлунку (90,6%), у 2 пацієнтів (6,3%) – у дванадцятипалій кишці, в 1 пацієнта (3,1%) – в ділянці гастро-езофагального переходу (таблиця 2.1). Середній розмір ускладненої кровотечею лейоміоми був 4×3,2 см (найменший розмір – 1,5×1 см, найбільший - 10×8 см).

36 пацієнтів із неускладненими лейоміомами ШКТ увійшли в групу

порівняння. Це були пацієнти віком від 24 до 68 років. Серед них було 14 (39%) чоловіків і 22 (61%) жінки. У 24 пацієнтів (66,7%) неускладнені кровотечею лейоміоми локалізувались у стравоході (переважно у його середній та нижній третинах), а у 12 пацієнтів (33,3%) – у шлунку (таблиця 2.2). Середній розмір неускладненої кровотечею лейоміоми був 1,6×1,5 см (найменший розмір - 1×1 см, найбільший - 3×2,5 см).

Таблиця 2.1

**Кількісна характеристика та топографічний розподіл лейоміом ШКТ у хворих основної групи дослідження (n=32)**

Локалізація	Кількісно-відсотковий розподіл	
	Кількість хворих	Відсоток від усіх хворих основної групи
Стравохід	1	3,1%
Шлунок	29	90,6%
Дванадцятипала к-ка	2	6,3%

Таблиця 2.2

**Кількісна характеристика та топографічний розподіл лейоміом ШКТ у хворих групи порівняння (n=36)**

Локалізація	Кількісно-відсотковий розподіл	
	Кількість хворих	Відсоток від усіх хворих основної групи
Стравохід	24	66,7%
Шлунок	12	33,3%
Дванадцятипала к-ка	0	0%

## 2.2. Методи досліджень

Біологічний матеріали для патогістологічного та імуногістохімічного дослідження отримували шляхом виконання оперативного втручання,

кінцевим результатом якого було видалення лейоміоми ШКТ (не залежно від методу і виду виконуваної операції). Всього було досліджено 68 пухлинних вузлів. Із кожного вузла було взято 3-4 зразки пухлинної тканини.

**Патоморфологічне дослідження** виконували в лабораторії Вінницького обласного б'юро патоморфологічних досліджень. Направлений на дослідження біологічний матеріал фіксувався 10% водним розчином нейтрального формаліну, об'єм якого в 10-20 разів перевищував об'єм біологічного матеріалу. Час фіксації був не меншим, ніж 48 годин. Потім фіксований у формаліні матеріал промивали, зневоднювали у системі багатоатомних спиртів, та заливали в парафінові блоки по стандартній схемі. На прецезійному ротаційному мікротомі HM 3600 (фірми «MICROM Laborgerate GmbH» – Німеччина) виготовляли серійні стандартні зрізи завтовшки 4 мкм, які розміщали на звичайні предметні скельця (для оглядового патогістологічного забарвлення) або на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» фірми «DAKO» (Данія) - для імуногістохімічних досліджень. Приготовані напівтонкі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, а також проводили фарбування по Ван Гізону, після чого проводили мікроскопію готових гістологічних препаратів за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX41 при збільшенні у 100, 200 та 400 разів.

Дослідженню підлягали структурні елементи шарів стінки стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки. Також вивчали структурні елементи морфологічної будови власне лейоміоми, такі як гладком'язові та сполучнотканинні елементи, їх співвідношення, наявність в товщі пухлини ділянок запалення, набряків, крововиливів, некрозу, гіалінозу; наявність і кількість мітозів у ядрах міоцитів (як нормальних, так і патологічних); наявність судин в товщі пухлини, їх кількісні та якісні характеристики (будова судинної стінки, наявність сладж-синдрому, наявність тромбів в просвіті судин). Дослідження кожного параметру проводили у 10 полях зору (high power field, HPF) на трьох скельцях від кожного пацієнта. Полям зору вважали



збільшення мікроскопа  $\times 200$ , де об'єктив  $\times 20$  поєднується з окуляром  $\times 10$ . Мітотичну активність оцінювали як кількість мітозів в 10 полях зору. Ознаками гістологічної доброякісності новоутворення (лейоміоми) при виконанні патогістологічного дослідження вважались:

- низька кількість мітозів (до 1 на 10 HPF) або мітози відсутні, усі мітози нормальні;
- відсутність ядерної атипії в клітинах;
- відсутність множинних ділянок проліферації.

**Імуногістохімічне дослідження** проводили на парафінових зрізах лейоміом, отриманих при попередньому післяопераційному патогістологічному дослідженні. Після депарафінізації і регідrataції зрізів проводили високотемпературне демаскування антигенів нагріванням на водяній бані в цитратному (pH=6,0) або в Трис-ЕДТА (pH=9,0) буфері та інгібування ендogenous пероксидази шляхом інкубації протягом 10 хв в 3% розчині перекису водню та наносили блокуючу сироватку. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників. Титр антитіл підбирався згідно рекомендацій виробника з використанням у якості розчинника спеціального розчину Antibody Diluent (TermoScientific, США). Для ідентифікації реакцій використовували систему візуалізації Quanto (TermoScientific, США), з нанесенням в якості хромогену 3-діамінобензидин тетраклориду (TermoScientific, США). Після проявлення результатів імуногістохімічної реакції зрізи дозabarвлювали гематоксилином Майєра і заключали в канадський бальзам. Оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили напівкількісним методом в мікроскопі AxioPlan 2 (Carl Zeiss, Німеччина) та документували цифровою фотокамерою Camedia C5060WZ (Olympus, Японія).

В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла до десміну (Desmin, клон D33, TS, розведення 1:100) та гладком'язового актину (SMA, клон 1A4, TS, розведення 1:100) – для підтвердження діагнозу лейоміоми у пацієнтів групи дослідження і групи порівняння. Для проведення

диференційної діагностики лейоміом ШКТ із шлунково-кишковими стромальними пухлинами були використані моноклональні антитіла до CD117 (клон Ab-1, TS, розведення 1:200) та CD34 Ab-1 (клон QVEnd-10, TS, р. 1:500). Для оцінки ступеня проліферації у пацієнтів із лейоміомами ШКТ використовували моноклональні антитіла до Ki-67 (клон SP6, TS, розведення 1:150). Для оцінки рівня ангиогенезу використовували моноклональні антитіла до CD 31(клон JC/70A, TS, розведення 1:150).

Оцінка імуногістохімічного забарвлення проводилася на світловому мікроскопі у 10 полях зору, спочатку із використанням 10-кратного об'єктива (збільшення  $\times 100$ ) для сканування та визначення місцезнаходження імуногістохімічного фарбування. Потім застосовувався 40-кратний об'єктив (збільшення  $\times 400$ ) для отримання більш детальної інформації про фарбування.

Рівні експресії таких імуногістохімічних маркерів, як Desmin, SMA, CD117, CD34 та CD31 кількісно оцінювали методом фотоцифрової морфометрії, при якій мікропрепарат лейоміоми ШКТ з відповідною реакцією імунореактивності фотографували цифровою фотокамерою «Olympus 3040» (Японія) в мікроскопі AxioPlan 2 «Carl Zeiss» (Німеччина) при збільшенні  $\times 400$  в 10 полях зору і надалі аналізували з використанням програми обробки цифрових зображень Image J [Rasband WS (1997-2012)]. У плагіні Colour Deconvolution цієї програми у вбудованій схемі аналізу «гематоксилін + DAB» за рівнем DAB-фарбування визначали інтенсивність експресії відповідних імуногістохімічних маркерів, і кількісно градуювали її в умовних одиницях оптичної щільності (УООЩ) від 0 - білий до 255 - чорний та розбивали її на 4 рівня: негативна реакція - 0-20 УООЩ; низький рівень експресії - 21-50 УООЩ; помірний рівень експресії - 51-100 УООЩ; високий рівень експресії - більше 100 УООЩ.

Індекс клітинної проліферації Ki-67 виражали у відсотках від кількості імунопозитивних ядер серед загальної кількості ядер пухлинних клітин не залежно від інтенсивності імуноного фарбування. Для кожного зразка було відібрано 5 мікроскопічних полів із найбільш інтенсивним фарбуванням (зони

«гарячих точок») при збільшенні  $\times 400$ , і підраховано по 100 клітин у кожному полі зору, щоб оцінити відсоток позитивно забарвлених клітин (ядерне фарбування). Згідно стандартизованою ВООЗ класифікацією оцінювання, менше ніж 5% забарвлених ядер пухлинних клітин у 10 полях зору при збільшенні  $\times 200$  розцінювали як низький потенціал злоякісності, проміжок 6–10% – помірний і більше ніж 10% – високий.

**Статистичне моделювання** закономірностей ймовірного ускладнення лейоміом ШКТ кровотечею проводили шляхом формування гіпотез, які в подальшому піддавались статистичному тестуванню. Для цього було побудовано аналітичну конструкцію, яка виглядала як система залежних рівнянь (system of conditional equations), перше з яких було тобін регресією, що описує розмір лейоміоми в залежності від інтенсивності кровопостачання пухлини, її гістологічної форми та проліферативної активності, а друге рівняння було біноміальною логістичною регресією, що деталізувала ризик кровотечі в залежності від розміру пухлини, гістологічної форми, та її локалізації. Так як регресії були залежні, їх залишки корелювали. Ця обставина спонукала до відтворення ковариаційної матриці залишків. Параметри були оцінені на основі МСМС семплера Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian dynamics sampler) та семплера Гіббса (Gibbs sampler).

Загальна концепція класичного оцінщика полягає в максимізації функції правдоподібності  $f(y|\theta, x)$  шляхом знаходження похідних першого порядку за вектором шуканих параметрів  $\theta$  і оцінки останніх знаходяться з системи диференціальних рівнянь: 
$$\frac{\partial f(y|\theta, x)}{\partial \theta} = 0.$$

Одна з переваг МСМС оцінщиків в тому, що вони використовують на додаток до функції правдоподібності також інформацію про параметри  $\theta$  з попередніх досліджень у вигляді розподілів параметрів  $f(\theta)$  у вигляді  $f(\theta|y, x) \propto f(y|\theta, x) \cdot f(\theta)$ , тобто оцінює апостеріорний розподіл параметрів  $\theta$  на основі узагальнення апріорної інформації  $f(\theta)$  і даних дослідження

$f(y|\theta, x)$ . Саме тому, що функція  $f(y|\theta, x) \bullet f(\theta)$  як правило не має закритого виразу, і, отже, недиференційована, застосовують семплери МСМС. Ми використали найбільш вживані семплери Гіббса і Гамільтонівської динаміки (Gibbs & Hamiltonian dynamics samplers).

Вказані семплери основані на повному умовному постеріорному розподілу  $f(\theta_j | \theta_{\setminus j}, y)$ , де  $\theta_{\setminus j} = (\theta_1, \dots, \theta_{j-1}, \theta_{j+1}, \dots, \theta_d)$ . Згенеровані у такий спосіб нові значення параметрів  $\theta$  завжди приймаються алгоритмом. Зручність ще й у тому, що нові значення генеруються з однорозмірних розподілів.

Так, на кроці  $t$  алгоритму значення параметрів  $\theta_1^{(t)} \dots \theta_p^{(t)}$  генеруються як послідовність:

$$\begin{aligned} \theta_1^{(t)} &\sim f(\theta_1 | \theta_2^{(t-1)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ \theta_2^{(t)} &\sim f(\theta_2 | \theta_1^{(t)}, \theta_3^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ \theta_3^{(t)} &\sim f(\theta_3 | \theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \theta_4^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ &\vdots \\ \theta_j^{(t)} &\sim f(\theta_j | \theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{j-1}^{(t)}, \theta_{j+1}^{(t-1)}, \dots, \theta_p^{(t-1)}, \mathbf{y}), \\ &\vdots \\ \theta_p^{(t)} &\sim f(\theta_p | \theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_{p-1}^{(t)}, \mathbf{y}). \end{aligned}$$

Алгоритм семплера Гіббса має два кроки:

1. Вводяться початкові значення параметрів  $\theta^{(0)}$ .
2. На кроках  $t = 1, \dots, T$ :
  - а. встановлюють  $\theta = \theta^{(t-1)}$ ;
  - б. для  $j = 1, \dots, d$  генерують нові значення  $\theta'_j$  з пропозиційного розподілу  $f(\theta_j | \theta_{\setminus j}, y)$ ;
  - в. оновлюють  $\theta^{(t)} = \theta'$ .

Як початкові значення для МСМС оцінщика семипараметричної фрейлті моделі на першому кроку семплера ми використали оцінки класичного PL оцінщика семипараметричної PH моделі.

Ми проводили аналіз структурної моделі в середовищі статистичної аналітичної системи R для Mac OS X FAQ, Версія 3.1.0 2014-04-10, R.app 1.64

на базі платформи Mac OS X 10.9, архітектура 64-bit Intel Core i7. А саме, використані бібліотеки «*rstan*» і «*ltable*».

**Клінічне дослідження** включало в себе наступні методи: клінічне спостереження за хворими, виконання езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС), виконання контрастної комп'ютерної томографії (ККТ), виконання ендоскопічної ультрасонографії (ЕУСГ), лабораторні методи дослідження, статистична обробка отриманих результатів. Під час клінічного дослідження проводили порівняння результатів загальноклінічних та спеціальних методів обстеження, результатів лабораторної діагностики, а також результатів проведених оперативних втручань у пацієнтів основної групи і групи порівняння.

*Клінічне спостереження* за хворими включало збір скарг та анамнезу захворювання, проведення фізикального огляду та оцінку гемодинамічного статусу пацієнта на момент госпіталізації, оцінку загального стану пацієнта до та після виконання оперативного втручання за шкалою APACHE II. В післяопераційному періоді аналізували наявність та причини виникнення ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень.

*Лабораторні дослідження*, які виконувались пацієнтам, включали загальний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну та гематокриту; коагулограму, з визначенням кількості тромбоцитів та рівня фібриногену; біохімічний аналіз крові, з визначенням рівня загального білка в крові, а також вмісту сечовини, креатиніну, білірубіну. Дані лабораторних досліджень використовувались для визначення ступеня важкості крововтрати, виявлення супутньої патології, контролю ефективності лікування.

*Езофагогастродуоденоскопію* проводили апаратами Olympus Gif – E3 та Pentax FG – 29V. Під час огляду первинного огляду визначали локалізацію, розмір, форму, СЕН, характер слизової в ділянці над новоутворенням (наявність рубцювання, виразкування). У хворих із симптомами гострої ШКК за допомогою ЕГДС визначали локалізацію джерела кровотечі та ступінь активності кровотечі, наявність запальних, атрофічних чи дегенеративних

змін слизової, після чого за потреби проводили ендоскопічний гемостаз. Під час виконання повторної ЕГДС лейоміома ШКТ візуалізувалась як підслизове новоутворення круглої чи овальної форми з чіткими рівними контурами, м'яко – еластичної консистенції. Також чітко візуалізувалась рубцева зміна слизової в місці над новоутворенням, що свідчило про перенесену ШКК в анамнезі у пацієнтів із ускладненими кровотечею лейоміомами ШКТ. Однак, ендоскопічне дослідження не надавало нам інформації про ступінь позапросвітної локалізації новоутворення, про характер росту лейоміоми, про залученість у процес регіональних лімфатичних вузлів і про наявність віддаленого метастатичного ураження.

*Комп'ютерну томографію* проводили на томографі Philips MX 16 EVO, який оснащений системою Spiral Auto Start, яка дала можливість автоматично запускати введення контрастної речовини, починати і завершувати сканування не виходячи із кімнати сканування. В якості рентгенконтрастної речовини використовували Омніпак (Omnipaque). Цей метод діагностики дав можливість підтвердити доброякісний характер СЕН, точно визначити його розмір, форму, локалізацію, характер росту. Під час комп'ютерної томографії лейоміоми виглядали як круглі, овальні або нерівної форми новоутворення із гладкою поверхнею, гомогенні, із низьким рівнем контрастного рентгенологічного підсилення. Регіональні лімфатичні вузли контраст не накопичували.

*Ендоскопічну ультрасонографію* проводили апаратом Olympus EU-ME-2. Даний метод обстеження допоміг чітко візуалізувати п'ятишарову структуру стінки порожнистого органу і максимально точно верифікувати вид підслизового новоутворення за різними ендосонографічними критеріями. Під час виконання ендосонографії лейоміоми ШКТ виглядали як гомогенні гіпоехогенні підслизові новоутворення, з чіткими контурами та однорідною структурою. У деяких пацієнтів лейоміоми походили із другого ендосонографічного шару стінки порожнистого органу, що відповідає м'язовій пластинці слизової оболонки, а в деяких - із четвертого

ендосонографічного шару, тобто із власне м'язового шару порожнистого органу. Враховуючи дані ендосонографічного дослідження, багатьом пацієнтам вдалось більш точно встановити передопераційний діагноз і зменшити об'єм оперативного втручання.

*Статистичний аналіз отриманих результатів клінічних досліджень* проводили за допомогою пакетів програм Statistica10 (StatSoft, Inc., USA) та IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N. Y., USA). Статистичну обробку кількісних показників розраховували за допомогою середнього значення досліджуваного параметра ( $M$ ) та його середньоквадратичної похибки ( $\pm m$ ). Перевірку на нормальність розподілу кількісних даних у вибірках проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та критерію узгодженості Колмогорова-Смирнова з побудовою кривої Гауса та визначення показника  $p$ . При значенні критеріїв Шапіро-Уїлка  $p > 0,20$  та Колмогорова-Смирнова  $p > 0,05$  дані вважались нормально розподілені.

## РОЗДІЛ 3

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
УСКЛАДНЕНИХ ТА НЕУСКЛАДНЕНИХ КРОВОТЕЧЕЮ ЛЕЙОМІОМ  
ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ****3.1. Результати патоморфологічного дослідження у пацієнтів із  
неускладненими та ускладненими шлунково-кишковою кровотечею  
лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту**

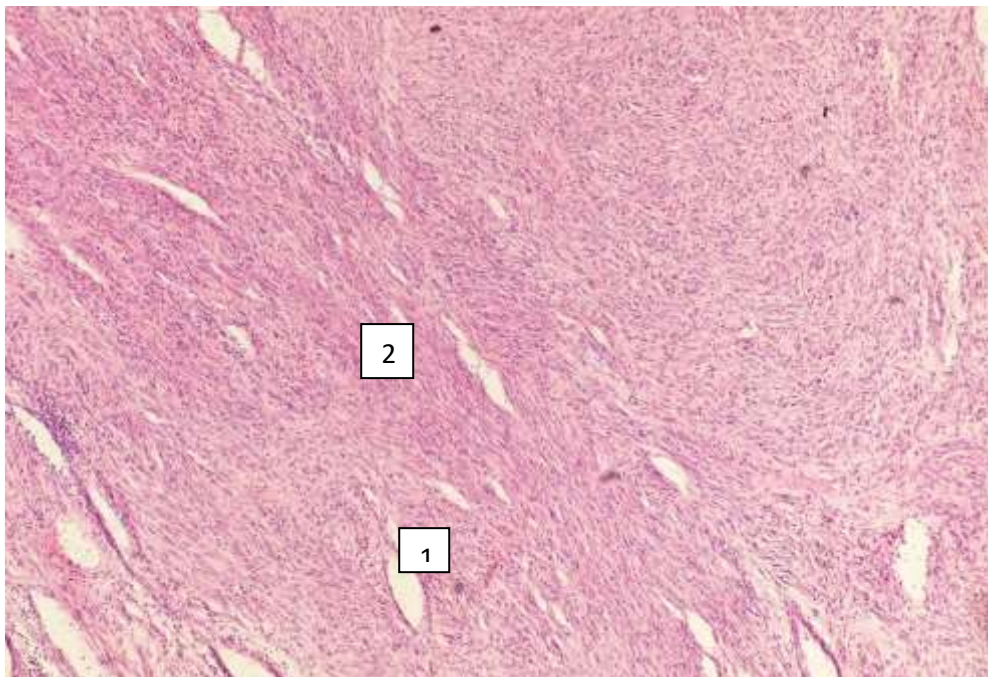
Згідно Міжнародної Класифікації Онкологічних Хвороб (МКХ-О, 3-тє видання), яка має двохосьову структуру із системою кодування по топографії та морфології пухлини, в рубриці «Пухлини м'язової тканини», код М889 - М892, зареєстровані такі морфологічні підтипи лейоміоми: звичайна лейоміома, клітинна лейоміома, епітелοїдна лейоміома, чудернацька лейоміома, ангіолейоміома, метастазуюча лейоміома. Тому, при патоморфологічному дослідженні, крім морфологічної верифікації лейоміом, як виду доброякісних новоутворень ШКТ за характерними їм структурними елементами морфологічної будови, також визначали патоморфологічний підтип досліджуваних новоутворень.

Так, серед 36 (100%) пацієнтів групи порівняння, у 22 пацієнтів (61%) було діагностовано патоморфологічний підвид **звичайної лейоміоми**. Така лейоміома складається із зрілих мономорфних гладком'язових клітин, що формують окремі пучки м'язових волокон, які переплітаються між собою. Поміж пучками нерідко розташовуються прошарки сполучної тканини з гіалінозом колагенових волокон (рис. 3.1). М'язові волокна однонаправлені, рівномірно забарвлені, однорідної структури, з чіткими ядрами без ознак проліферації. Хроматин у ядрі у вигляді грудочки, відсутні ознаки мітотичного поділу. Зустрічаються судини, які мають чітко виражену судинну стінку.

У 10 пацієнтів (28%) було діагностовано **клітинну лейоміому** (рис. 3.2, 3.3). Така пухлина складається із м'язових клітин округлої форми та має підвищену «клітинність». Клітин у пухлині багато, вони однотипні, але менші за



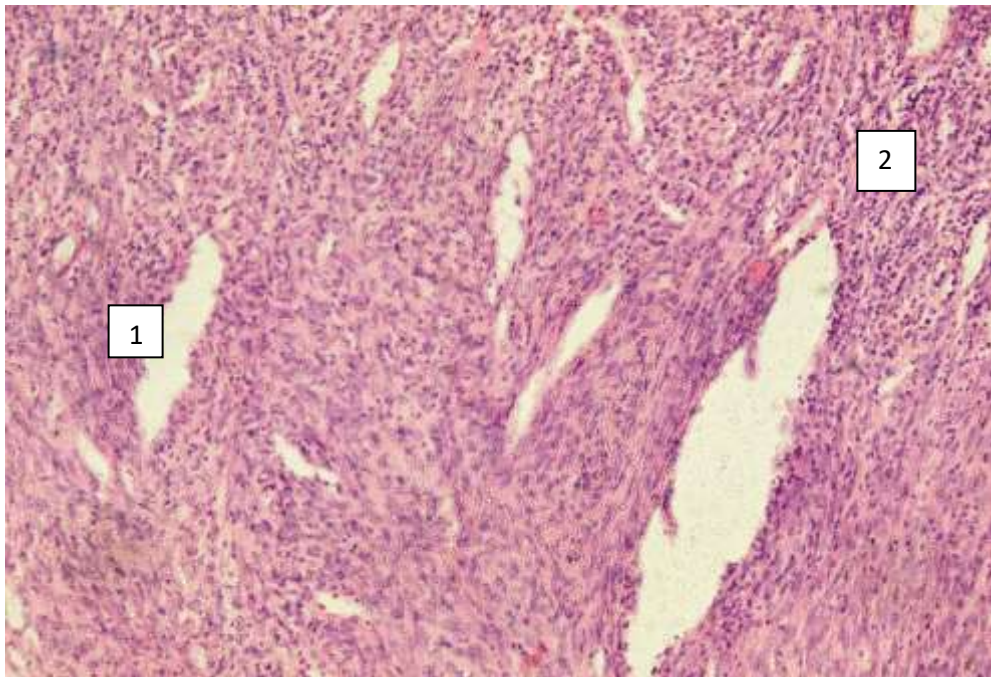
розміром у порівнянні із нормальними м'язовими клітинами стінки порожнистого органу, з якого походить пухлина. Подекуди можуть зустрічатись короткі веретеноподібні клітини. В товщі пухлини між групами міоцитів можуть спостерігатись ділянки набряку. Пучки клітин контуруються погано, зате добре виділяються ядра. Мітози нормальні (рис. 3.1.3), їх мало або вони відсутні взагалі. У лейоміом цього патогістологічного підтипу візуалізується більша кількість кровоносних судин, які мають товсту стінку та лакунарний малюнок. Гідропічної, жирової, гіалінової чи міксоїдної атипії не відмічається.



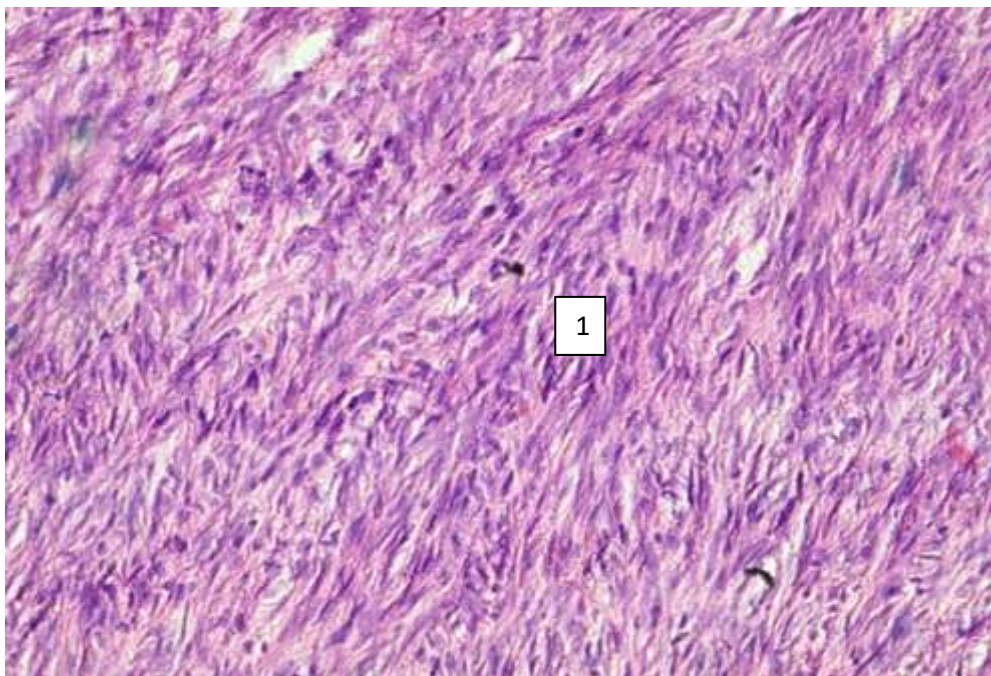
**Рис. 3.1.** Мікропрепарат неускладненої лейоміоми нижньої третини стравоходу. Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ . Морфологічний підтип – звичайна лейоміома. Просвіт судини (1), пучки гладком'язових волокон (2).

Ще у 4 пацієнтів (11%) було діагностовано епітеліоїдну лейоміому – це пухлина, яка складається із суміші м'язових клітин, одні з них круглої або полігональної форми із ацидофільною цитоплазмою та перинуклеарною зоною просвітлення (рис. 3.4), а інші – звичайні веретеноподібні гладком'язові клітини. Між цими клітинами розташовуються тонкі ретикулярні волокна. Ядра таких клітин круглої або овальної форми, з одним центральним ядерцем, рідко ядра можуть бути гіперхроматичними. Іноді ядро може розміщуватися

ексцентрично, і ці клітини ззовні можуть нагадувати жирові.

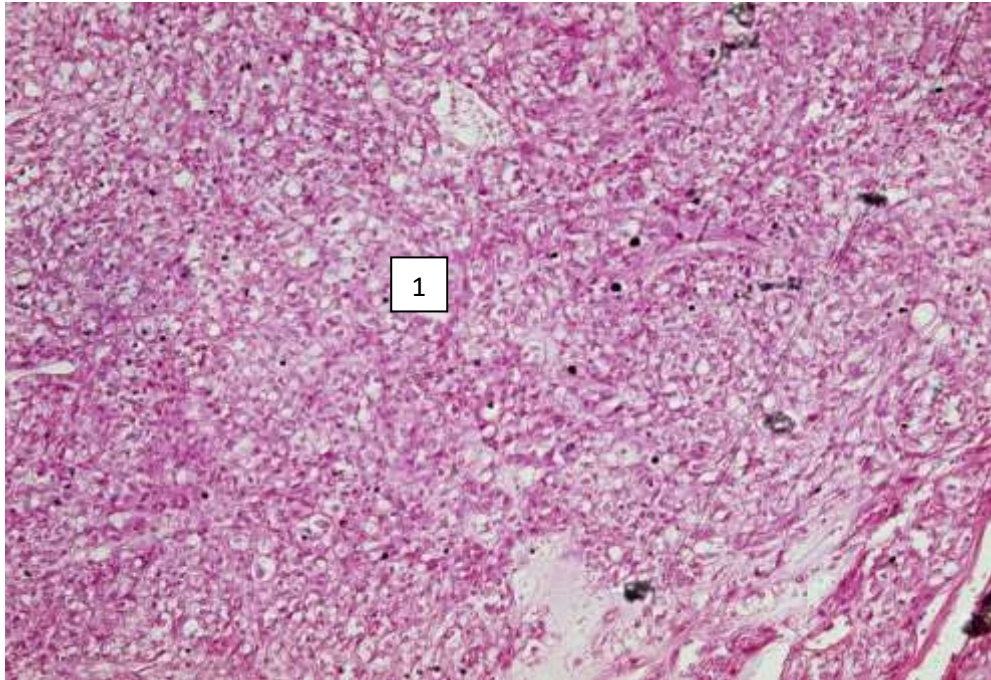


**Рис. 3.2.** Мікропрепарат неускладненої лейоміоми тіла шлунку. Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ . Морфологічний підтип - клітинна лейоміома шлунку. Просвіт судини (1), пучки гладком'язових волокон округлої форми (2).



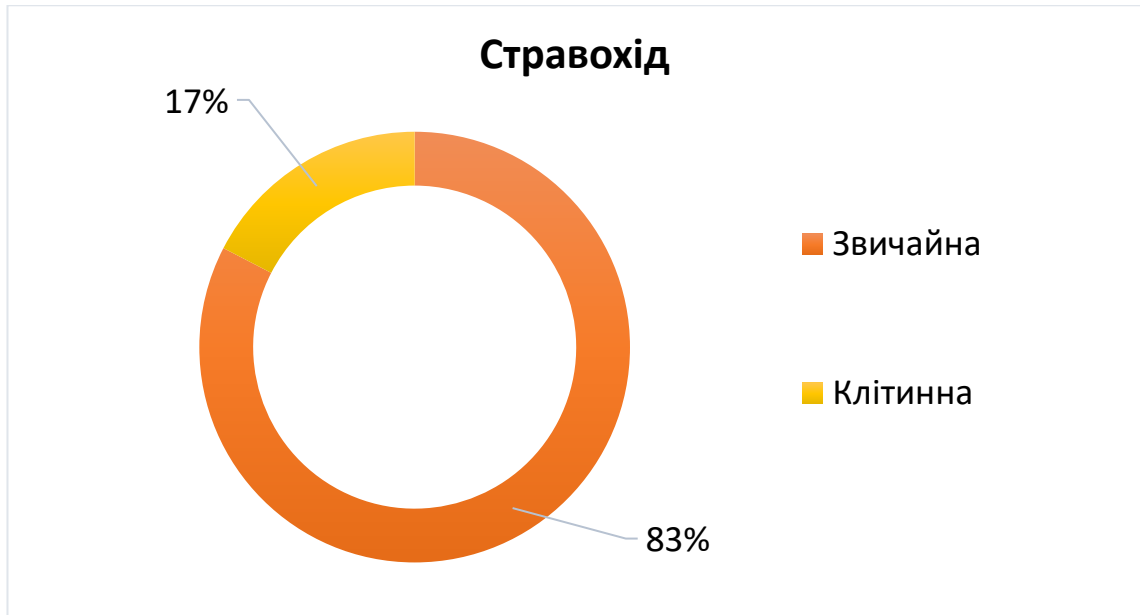
**Рис. 3.3.** Мікропрепарат неускладненої лейоміоми антрального відділу шлунку. Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ . Патоморфологічний підтип - клітинна лейоміома. Візуалізується велика кількість міоцитів з нормальними мітозами (1).

Чудернацької, метастазуючої та ангіолейоміоми не було діагностовано у жодного пацієнта групи порівняння.

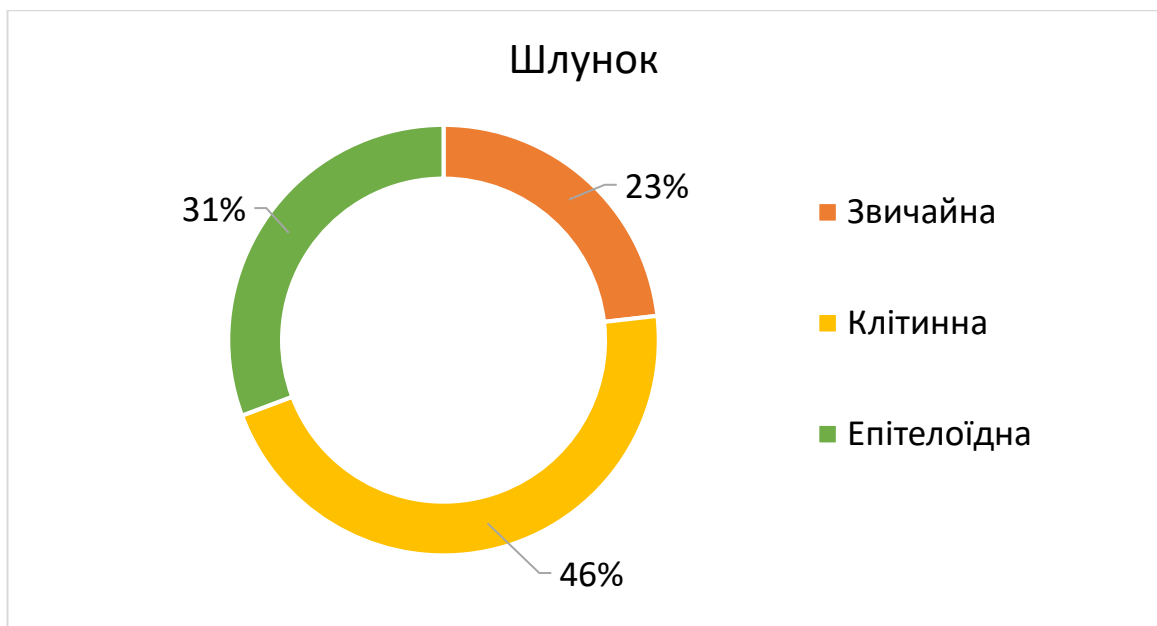


**Рис. 3.4.** Мікропрепарат неускладненої лейоміоми антрального відділу шлунку. Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ . Патоморфологічний підтип – епітеліоїдна лейоміома. Характерні «лускоподібні» клітини (1).

Що стосується розподілу за локалізацією патоморфологічних підтипів лейоміом ШКТ у хворих групи порівняння, то усі зазначені патоморфологічні підтипи лейоміоми локалізувались у стравоході та шлунку. Але серед 23 пацієнтів (100%) із лейоміомами стравоходу, у 19 пацієнтів (82,6%) був діагностований патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми, а у 4 пацієнтів (17,4%) – патоморфологічний підтип клітинної лейоміоми (рис. 3.5). Серед 13 (100%) пацієнтів із лейоміомами шлунку, у 6 пацієнтів (46,1%) був діагностований патоморфологічний підтип клітинної лейоміоми, у 4 пацієнтів (30,7%) - патоморфологічний підтип епітеліоїдної лейоміоми, ще у 3 пацієнтів (23,2%) - патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми (рис. 3.6). Тобто, переважаючим патоморфологічним підтипом серед лейоміом стравоходу був підтип звичайної лейоміоми (82,6%), а серед лейоміом шлунку - підтипи клітинної та епітеліоїдної лейоміом (76,8%).



**Рис. 3.5.** Розподіл патоморфологічних підтипів лейоміом з стравохідною локалізацією у хворих групи порівняння.



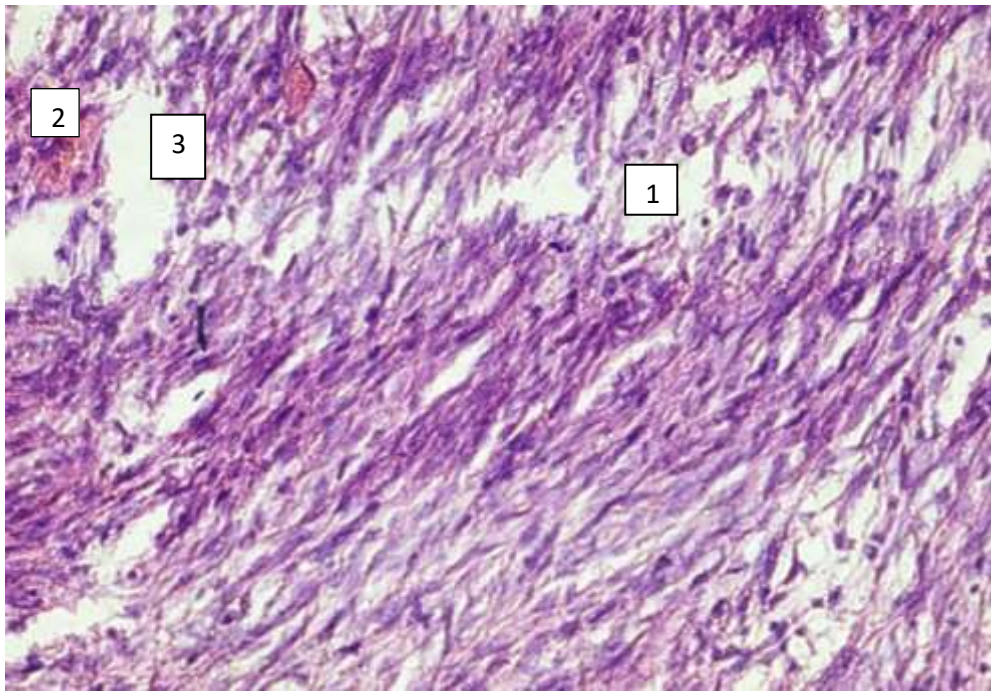
**Рис. 3.6.** Розподіл патоморфологічних підтипів лейоміом з шлунковою локалізацією у хворих групи порівняння.

Мікроциркуляторне русло у всіх досліджуваних мікропрепаратах лейоміоми складалось виключно із судин синусоїдного та лакунарного типу. Особливістю будови таких судин є їх незрілість, а також відсутність, м'язових

елементів у їх стінці. Ендотеліальні клітини в них розташовуються нерівномірно, формуючи переривчастий ендотеліальний шар. Зовні таких судин наявні лише поодинокі перицити. Стінка деяких синусоїдних судин була представлена лише ендотеліальними клітинами, які прилягали безпосередньо до строми або до міоцитів. За рахунок відсутності м'язового шару в їх стінці, вони характеризуються високою проникністю та відсутністю судинного компонента гемостазу. Крім того, при візуальній оцінці, кількість судин мікроциркуляторного русла пухлини була різною в залежності від патоморфологічного підвиду лейоміоми. Так, для звичайної лейоміоми характерною була низька «судинність» усіх патоморфологічних зразків. В той час, лейоміоми клітинного та епітелоїдного патоморфологічних підтипів демонстрували більшу судинність при візуальній оцінці патоморфологом.

Що стосується мітотичної активності досліджуваних патоморфологічних підвидів лейоміом групи порівняння, то звичайна лейоміома характеризувалась дуже низькою мітотичною активністю, при якій мітотичний індекс (МІ) був  $\leq 0,1$ , тобто один або менше мітозів в десяти полях зору. Мітотична активність клітинної та епітелоїдної лейоміоми була порівняно вищою, їх МІ коливався в межах від 0,2 до 0,6. Усі мітози були нормальними. Низька кількість мітозів (до 1 в 10 HPF), відсутність ядерної атипії в клітинах, відсутність множинних ділянок проліферації були ознаками гістологічної доброякісності, які були притаманні усім досліджуваним патоморфологічним підвидам лейоміом у пацієнтів групи порівняння.

Серед 32 пацієнтів (100%) основної групи у 20 пацієнтів (62,5%) було діагностовано патогістологічний підтип клітинної лейоміоми (рис. 3.7, 3.8, 3.9), у 9 пацієнтів (28%) було діагностовано патогістологічний підтип епітелоїдної лейоміоми (рис. 3.8). Ці два морфологічні підтипи лейоміоми ШКТ зустрічались також у пацієнтів групи порівняння. Але, крім цього, у 3 пацієнтів (9,5%) основної групи вперше був діагностований морфологічний підтип ангиолейоміоми.

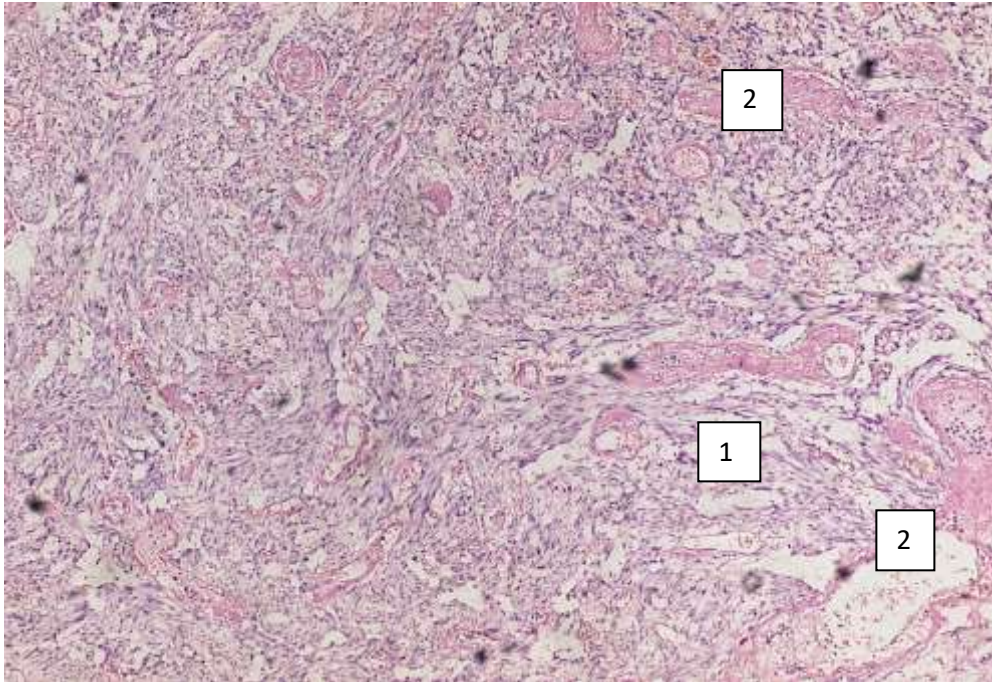


**Рис. 3.7.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми шлунку. Патогістологічний підтип - клітинна лейоміома. Ділянки набряку між групами міобластів в товщі пухлини (1), просвіт судини з еритроцитами (2), просвіт оптично порожньої судини (3). Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 200$ .



**Рис. 3.8.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми тіла шлунку, що розташована у м'язовому шарі і складається з 2-х типів клітин: звичайна лейоміома (1) та епітеліоїдна лейоміома (2). Над пухлиною знаходиться розшарована підслизова оболонка із ознаками крововиливу (3). Слизова оболонка нормальної будови (4). Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .

Ангіолейоміома (рис. 3.9) відрізняється від інших патоморфологічних підтипів лейоміоми тим, що крім переплетених між собою пучків міоцитів різного розміру та колагенових волокон, розміщених між ними, в своїй структурі вона містить багато судин, які характерні для мікроциркуляторного русла будь-якого новоутворення, тобто судин синусоїдного або лакунарного типу, у яких не чітко виражена або відсутня м'язова оболонка (рис. 3.9).

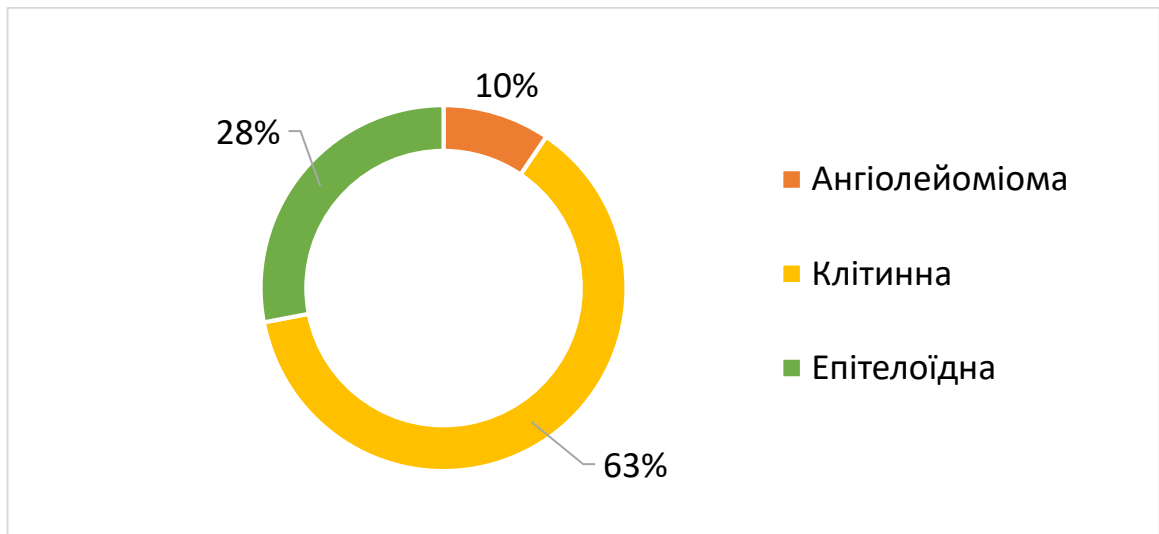


**Рис. 3.9.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми тіла шлунку, яка походить із м'язового шару. Патоморфологічний підтип - ангіолейоміома, з вираженим судинним компонентом. Велика кількість судин синусоїдного та лакунарного типів (1), які розміщуються між прошарками міоцитів, дрібні артеріальні та венозні судини з склерозом та гіалінозом стінок (2). Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .

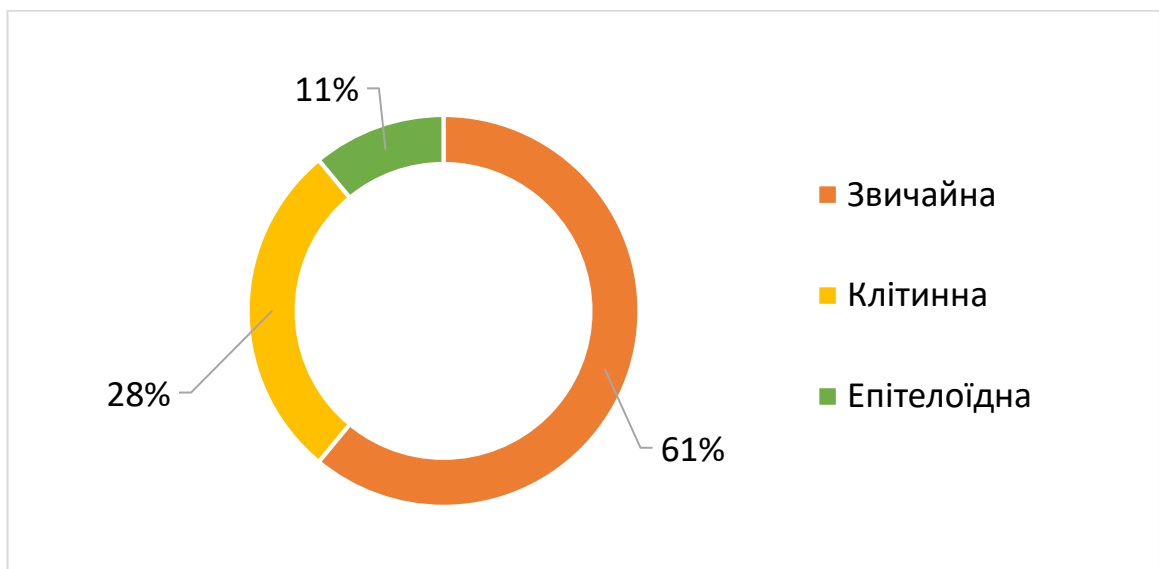
Такі судини візуально виглядають як вистелені ендотелієм щілини, що розміщуються між пучками міоцитів. Ядра міоцитів мають продовгувату форму, інтенсивно забарвлюються гематоксиліном. В більш пізніх термінах розвитку, в ангіолейоміомах виникають різноманітні зміни вторинного характеру, такі як розширення просвіту судин, склероз та гіаліноз їх стінок, що в свою чергу призводить до внутрішньопухлинних крововиливів з утворенням гемосидерину.

Морфологічного підтипу звичайної лейоміоми не було діагностовано у

жодного пацієнта основної групи (рис. 3.10), на відміну від пацієнтів групи порівняння, де патогістологічний підвид звичайної лейоміоми зустрічався найчастіше (рис. 3.11). Такі статистичні результати патоморфологічного дослідження спонукали до виявлення у нас першої гіпотези: *ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами ШКТ залежить від патоморфологічного підвиду лейоміоми.*



**Рис. 3.10.** Розподіл патоморфологічних підтипів лейоміом у хворих основної групи.



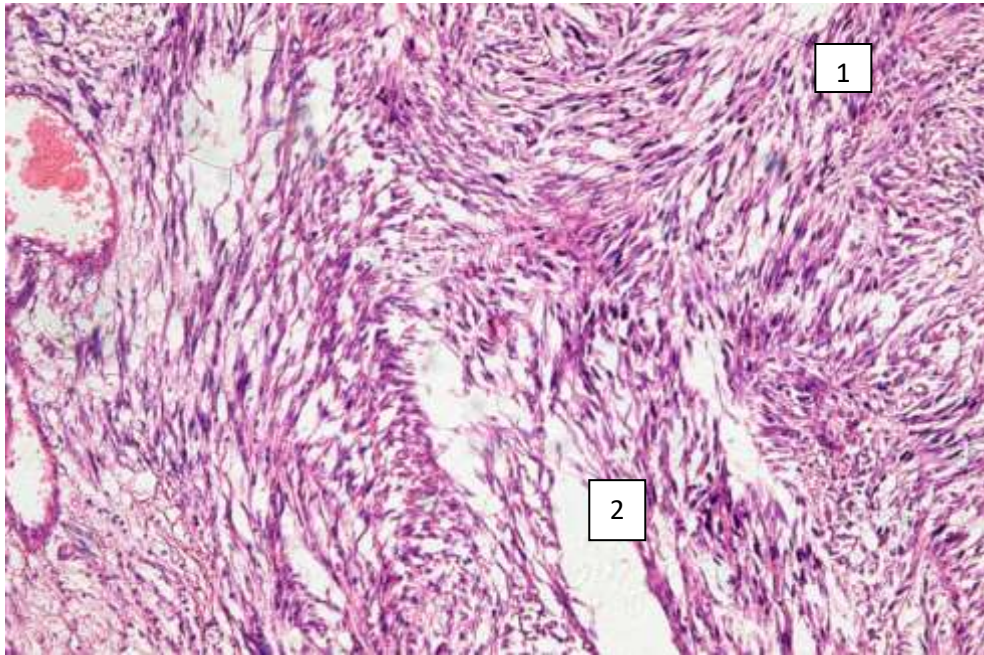
**Рис. 3.11.** Розподіл патоморфологічних підтипів лейоміом у хворих групи порівняння.



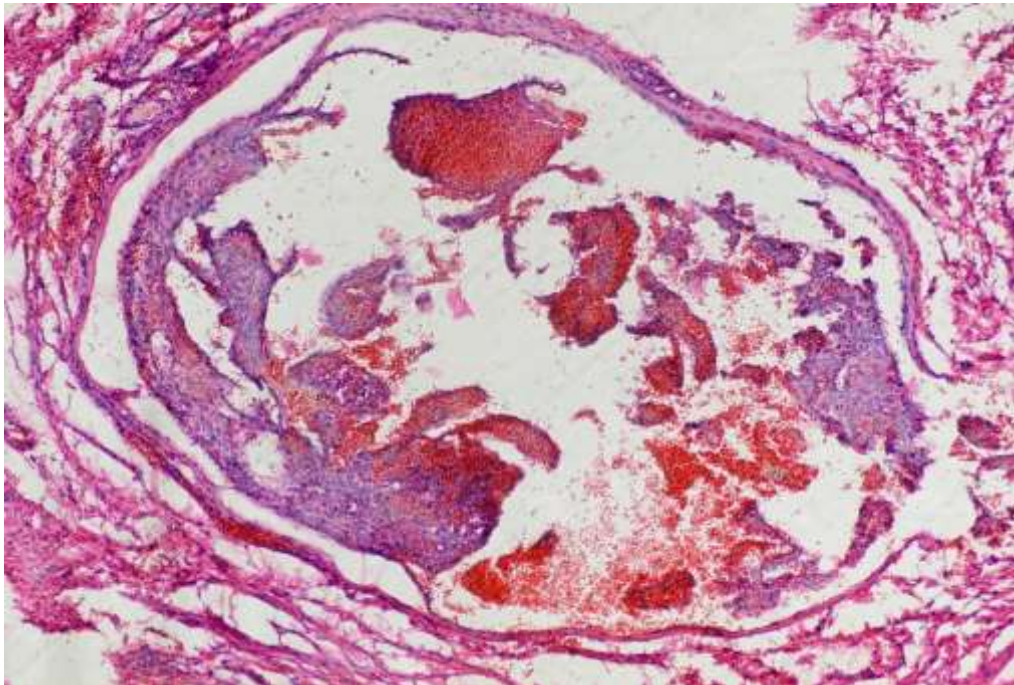
Також при патоморфологічній діагностиці ускладнених кровотечею лейоміом ШКТ, крім верифікації патогістологічного підвиду лейоміоми, проводили оцінку наявності та вираженості інших патогістологічних процесів. У великій кількості гістологічних зразків був наявний процес дистрофії, яких характеризується порушення тканинного (клітинного) метаболізму, що призводив до структурних змін у новоутворенні. Підтвердженням цього слугували ділянки набряку між групами міоцитів (рис. 3.12) та ділянки периваскулярного набряку з розволокненням м'язових елементів пухлини (рис. 3.13), які могли утворитись внаслідок виникнення такого патологічного процесу, як мукоїдне набухання, яке є одним із видів білкової стромально-судинної дистрофії.

На деяких досліджуваних ділянках мікропрепаратів патогістологічна стадія мукоїдного набухання переходила в стадію фібриноїдного набухання, яка супроводжувалась різким підвищенням судинної проникності, що при дослідженні виглядало як ділянки некрозу судинної стінки з виходом формених елементів крові за межі судин (рис. 3.14), та ділянки периваскулярних крововиливів та крововиливів в товщу пухлини (рис. 3.15).

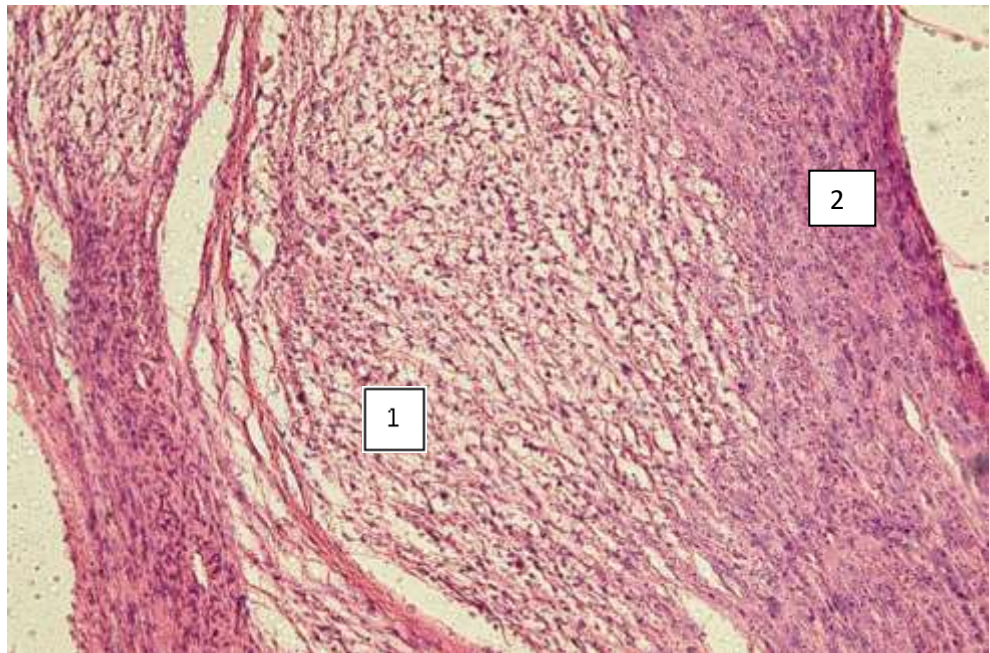
Наявність дистрофічних процесів у новоутворенні – це ознака невідповідності між інтенсивністю кровопостачання та рівнем проліферації, що в результаті призводить до деструкції як самого новоутворення, так і стінок судин його мікроциркуляторного русла. Виникнення таких дистрофічних процесів призводило, в свою чергу, до появи в товщі лейоміоми ділянок запалення (рис. 3.16). При патогістологічному дослідженні це проявлялось у вигляді ділянок лейкоцитарної інфільтрації та ділянок дистрофічних змін міоцитів (рис. 3.17).



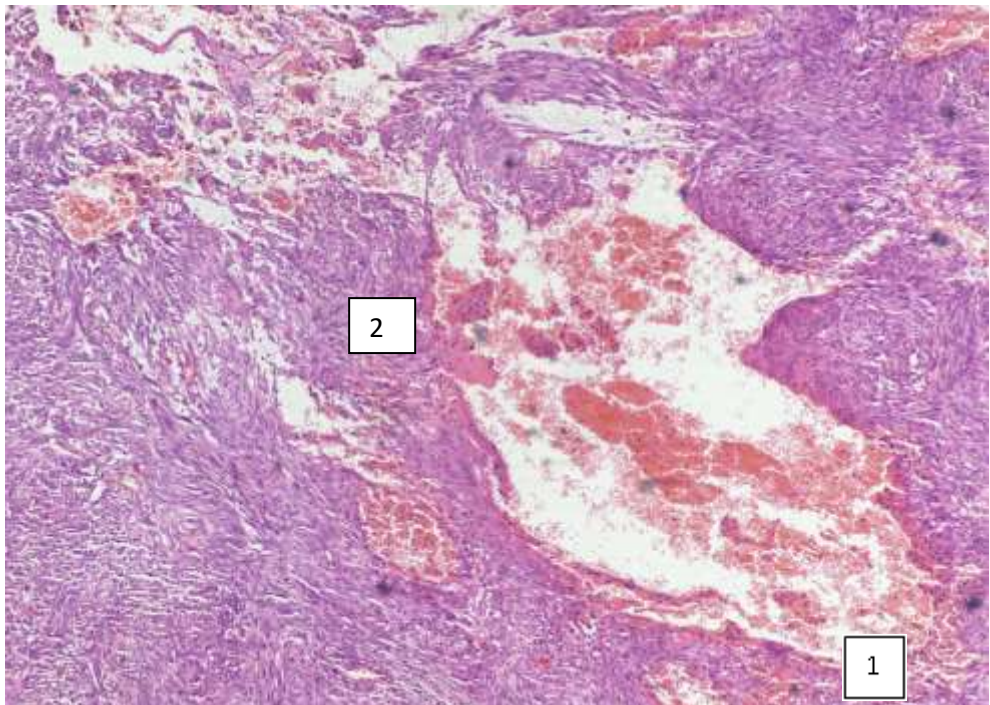
**Рис. 3.12.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми антрального відділу шлунку. Гістологічний підтип - клітинна лейоміома. Ділянки різноманітної форми м'язових клітин з чіткими гіперхромними ядрами (1). В товщі пухлини між групами міоцитів спостерігаються ділянки набряку. Просвіт оптично порожньої судини лакунарного типу (2). Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .



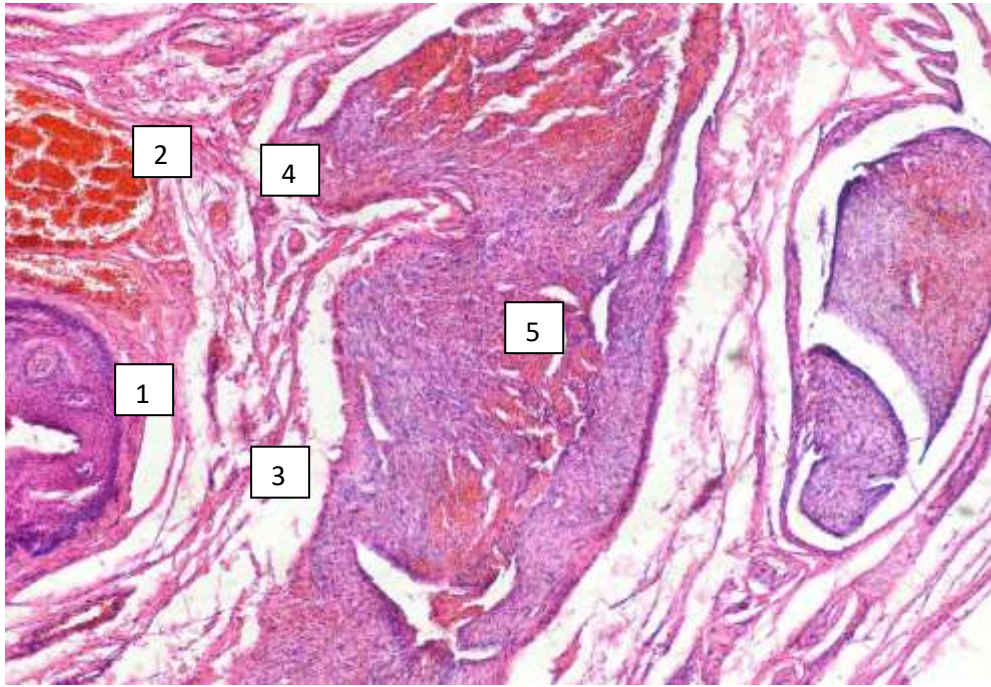
**Рис. 3.13.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми тіла шлунку, що походить із м'язового шару. В товщі пухлини візуалізується велика кровносна судина (вена) з наявністю тромботичних мас з ознаками організації та реканалізації (1). Навколо судини виражений набряк, розволокнення м'язових елементів пухлини (2). Коагуляційних змін немає. Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .



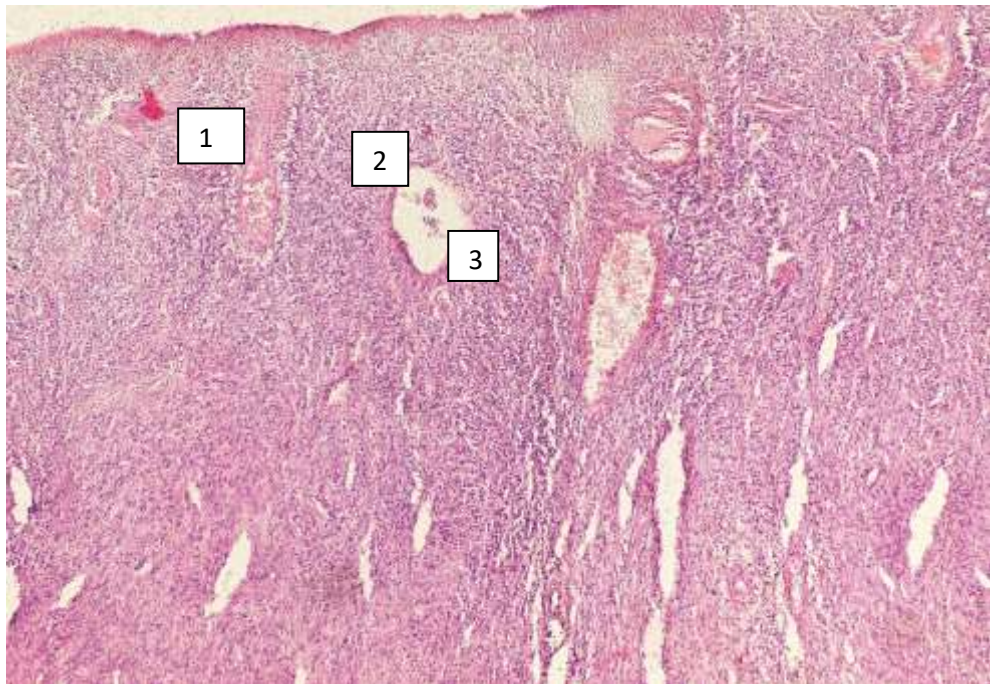
**Рис. 3.14.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми антрального відділу шлунку, що походить із м'язового шару стінки шлунка. Патоморфологічний підтип – епітелоїдна лейоміома. Виражені дистрофічні зміни міоцитів у вигляді поширених ділянок балонної (гідропічної) дистрофії (1), які виникли внаслідок порушення трофіки лейоміоматозного вузла. Також візуалізуються ділянки епітелоїдної лейоміоми з типовою гістологічною будовою (2). Зabarвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .



**Рис. 3.15.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми тіла шлунку, що походить із м'язового шару. Патоморфологічний підтип – клітинна лейоміома. В товщі пухлини візуалізуються кровоносні судини лакунарного типу, з витонченою судинною стінкою, явищами некрозу (1), та виходом формених елементів крові за межі судинного русла (2). Зabarвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .

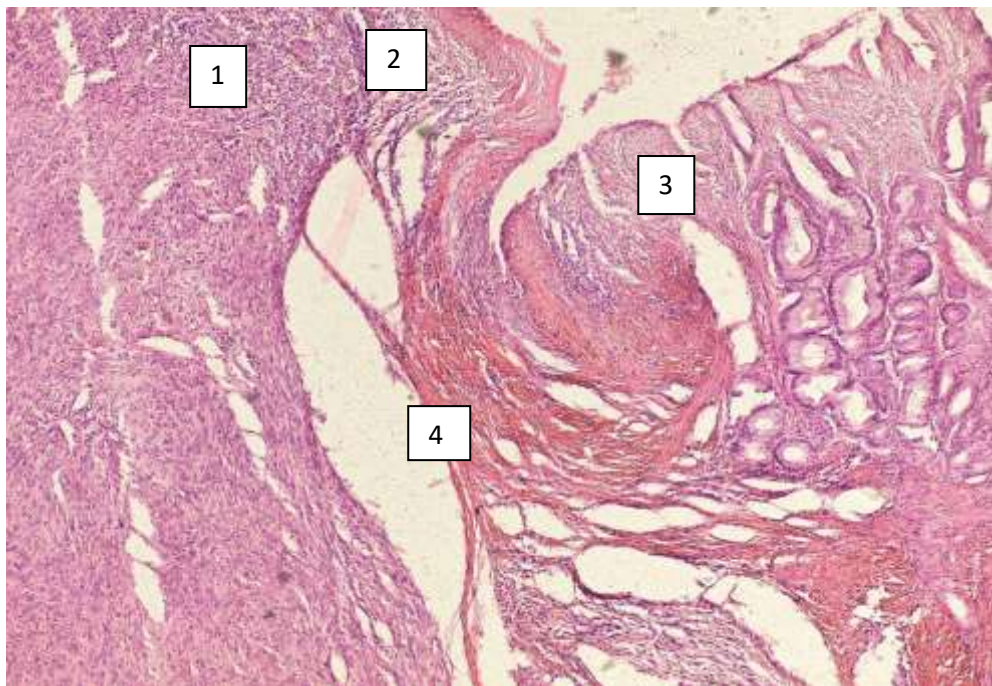


**Рис. 3.16.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми ділянки гастро - езофагального переходу. Патоморфологічний підтип – епітеліодна лейоміома. Візуалізуються: багатошаровий плоский неороговівуючий епітелій, характерний для слизової оболонки стравоходу (1); тромбована вена з ознаками периваскулярного крововиливу (2); набрякла розширована підслизова оболонка (3) з еритростазами в судинах (4); епітеліодна лейоміома з поширеними крововиливами в товщі пухлини (5). Зabarвлення гематоксилін - еозин,  $\times 200$ .



**Рис. 3.17.** Мікропрепарат ускладненої кровотечею лейоміоми тіла шлунку. Патоморфологічний підтип – клітинна лейоміома. Виражені ознаки запалення (1) з некрозом стінок судинних (2) та ознаками їх імбібіції еритроцитами (3) . Зabarвлення гематоксилін-еозин,  $\times 200$ .

Тобто, не зважаючи на те, що лейоміома ШКТ – це доброякісне новоутворення, при збільшенні її розміру всередині пухлини починають відбуватися суттєві структурні зміни, такі як деструкція, периваскулярні крововиливи, поява ділянок запалення в товщі новоутворення. Це сприяє «руйнуванню» пухлини зсередини, і може бути додатковим фактором значної інтенсивності ШКК, якщо така виникає. Середній розмір лейоміоми у пацієнтів групи дослідження (4×3,2 см) був порівняно більшим, ніж у пацієнтів групи порівняння (1,6×1,5 см).

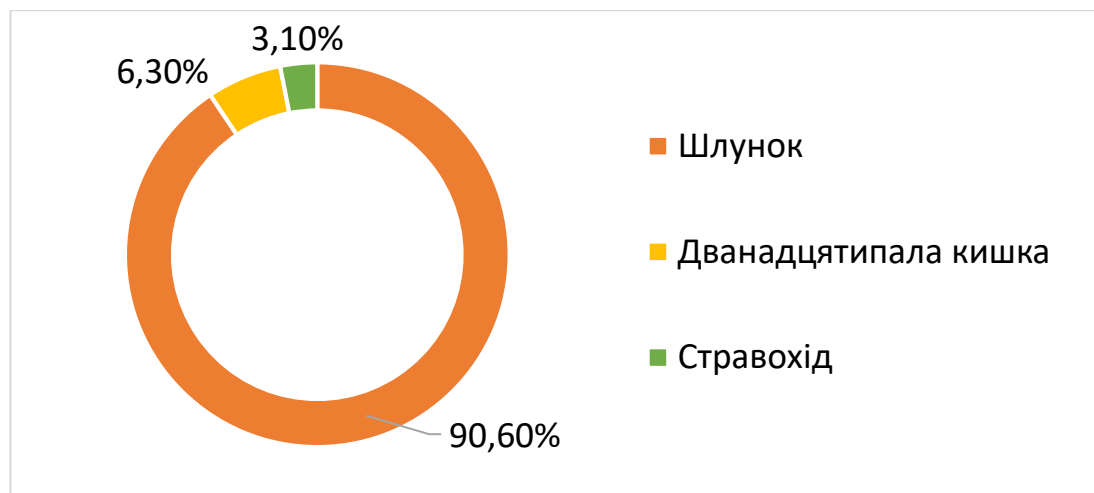


**Рис. 3.18.** Лейоміома тіла шлунку розташована в м'язовому шарі. Забарвлення гематоксилін - еозин,  $\times 100$ . Лейоміома (1), покрита атрофованою слизовою оболонкою (2). Поза ділянкою пухлини розташовується нормальна слизова (3) оболонка шлунку з вогнищевим крововиливом (4).

Дані патогістологічного дослідження підтверджують, що великий розмір лейоміоми призводив не лише до виникнення деструктивних змін в товщі пухлини, а і до механічного розтягнення слизової оболонки порожнистого органу в місці над новоутворенням, до її витончення, атрофії і як наслідок – до її розриву (рис. 3.18). Подібних ознак деструкції всередині лейоміоми як і ознак атрофії слизової над новоутворенням не було виявлено у групі пацієнтів із неускладненими кровотечею лейоміомами. Тому, нами була

сформувана друга гіпотеза: ризик виникнення ШКК та її інтенсивність залежать від розміру новоутворення.

Переважає більшість лейоміом у пацієнтів основної групи (90,6%) знаходились у шлунку (рис. 3.19). Серед інших локалізацій були: дванадцятипала кишка та нижня третина стравоходу (ділянка гастро-езофагального переходу). В той час як переважна більшість лейоміом у пацієнтів групи порівняння розташовувались у стравоході. Для шлунку, дванадцятипалої кишки, а також ділянки гастроезофагального переходу характерною є присутність таких пошкоджуючих механічних факторів, як постійна активна перистальтика, періодична постійна зміна розмірів порожнистого органу, механічне пошкодження часточками їжі, хімічне пошкодження кислим шлунковим вмістом, жовчними кислотами та панкреатичним соком.



**Рис. 3.19.** Розподіл за локалізацією лейоміом ШКТ у хворих основної групи.

Сумарно ці додаткові зовнішні фактори могли призвести до мікроскопічних пошкоджень витонченої та атрофованої слизової оболонки в місці над новоутворенням, та виникнення в подальшому ерозування, виразкування, що, в свою чергу, ставало приводом для виникнення ШКК. Опираючись на ці дані, ми сформуваємо *третю гіпотезу: ймовірність виникнення ШКК залежить від локалізації лейоміоми.*

При візуальній оцінці кількості кровоносних судин у патоморфологічних зразках лейоміоми пацієнтів основної групи, було відмічено наявність помірної кількості судин лакунарного та синусоїдного типу у лейоміом клітинного та епітелоїдного патоморфологічного варіантів, і значно більша кількість судин лакунарного та синусоїдного типів у патоморфологічного варіанту ангіолейоміоми. Що стосується мітотичної активності, то МІ у клітинної та епітелоїдної патоморфологічних підвидів лейоміоми був співставним із МІ таких же підвидів лейоміоми пацієнтів групи порівняння, і становив 0,2-0,6, але МІ у пацієнтів з патоморфологічним підвидом ангіолейоміоми був вищим, 0,7-0,9.

Отже, підсумовуючи результати патоморфологічного дослідження пацієнтів основної групи і групи порівняння, ми можемо зробити наступні висновки. Термін «лейоміома ШКТ» не позначає лише один вид доброякісного новоутворення із класичним варіантом гістологічної будови та чітко визначеними характеристиками. Цей термін є значно ширшим, і позначає великий спектр неоднорідних за своєю гістологічною будовою патоморфологічних підтипів лейоміоми, які мають різні характеристики.

Під час патоморфологічного дослідження ми виділили чотири патоморфологічні підтипи лейоміоми: звичайна лейоміома, клітинна лейоміома, епітелоїдна лейоміома та ангіолейоміома. Їм усім були притаманні власні особливості морфологічної будови, вони відрізнялись між собою за мітотичною активністю, інтенсивністю кровопостачання та наявністю чи відсутністю таких патоморфологічних структурних змін, таких як наявність деструкції, запалення та крововиливів в товщі новоутворення. Найбільш відчутна різниця при візуальній оцінці патоморфологом спостерігалась між патогістологічним підтипом звичайної лейоміоми та іншими патогістологічними підтипами. Це свідчить про те, що лейоміомам ШКТ притаманні ознаки плеоморфізму в межах свого виду.

Тому, по завершенню патоморфологічного дослідження та порівняння між собою лейоміом, які ускладнились ШКК і неускладнених лейоміом, ми

сформували таку основну гіпотезу: ризик виникнення ШКК у пацієнтів із лейоміомою ШКТ залежить від патоморфологічного підтипу лейоміоми, а також від її розміру та локалізації. При чому, патоморфологічний підтип лейоміоми є основним фактором ризику, оскільки саме він визначає інтенсивність проліферації та кровопостачання у кожному окремому новоутворенні. Для підтвердження цієї гіпотези в подальшому було виконане імуногістохімічне дослідження, з використанням патоморфологічних зразків лейоміом ШКТ пацієнтів основної групи та групи порівняння.

### **3.2. Результати імуногістохімічного дослідження різних патоморфологічних підтипів лейоміоми верхніх відділів ШКТ**

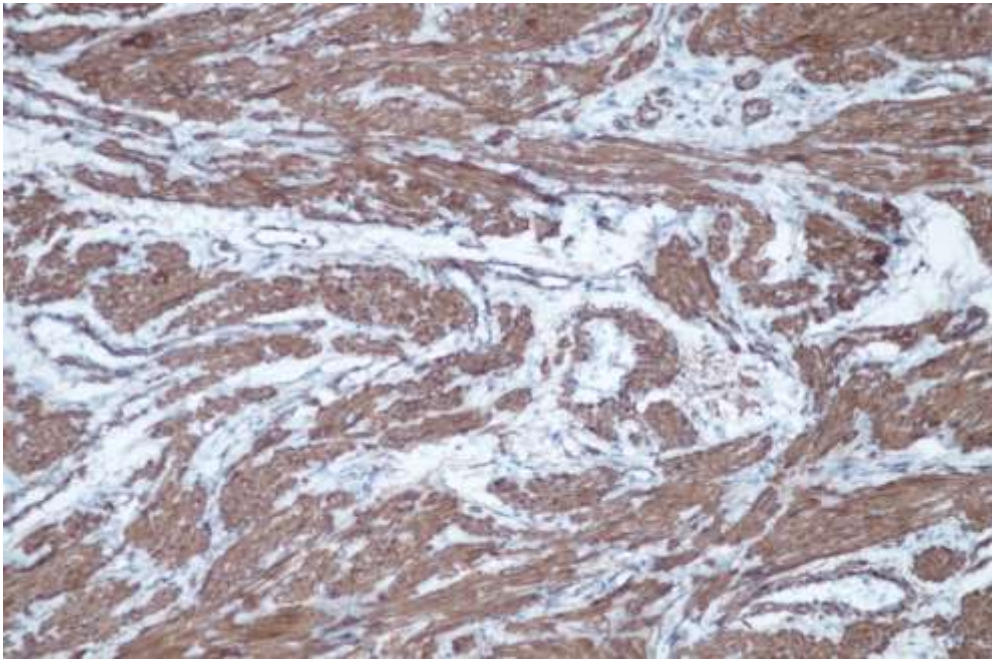
Для підтвердження діагнозу «лейоміома ШКТ» пацієнтам основної групи і групи порівняння було виконане імуногістохімічне дослідження з використанням панелі первинних моноклональних антитіл до гладком'язового актину (Smooth Muscle Actin, SMA) та десміну (Desmin).

Оскільки істинні лейоміоми ШКТ належать до гладком'язових новоутворень із низьким ступенем проліферації, то при імуногістохімічному фарбуванні вони характеризувались високим рівнем експресії гладком'язового актину (рис. 3.20).

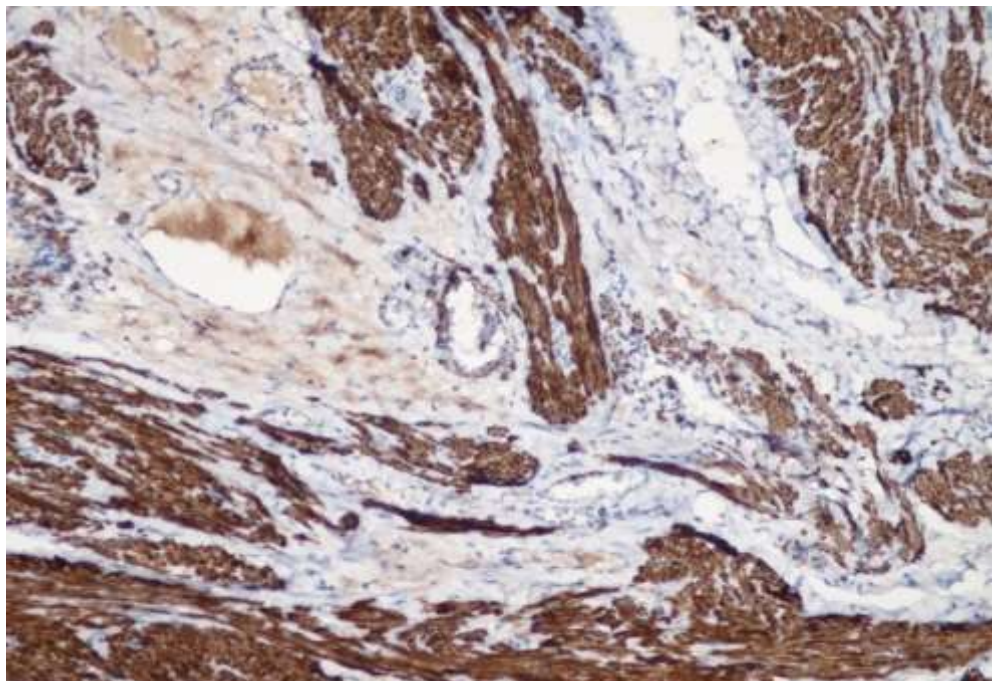
Також при імуногістохімічному фарбуванні лейоміоми ШКТ, як пухлини міогенного походження, також характеризувались високим рівнем експресії десміну (рис. 3.21).

Лейоміоми ШКТ потребують ретельної диференційної діагностики із іншими новоутвореннями ШКТ, що мають мезенхімальне походження, такими як шлунково-кишкові стромальні пухлини (ШКСП). На відміну від лейоміоми, ШКСП походять із інтерстиційних клітин Кахаля і виявляють генотипову схожість з ними. Тому при імуногістохімічному фарбуванні ШКСП демонструють позитивну імуногістохімічну реакцію при використанні моноклональних антитіл до CD 117 (рис. 3.22).

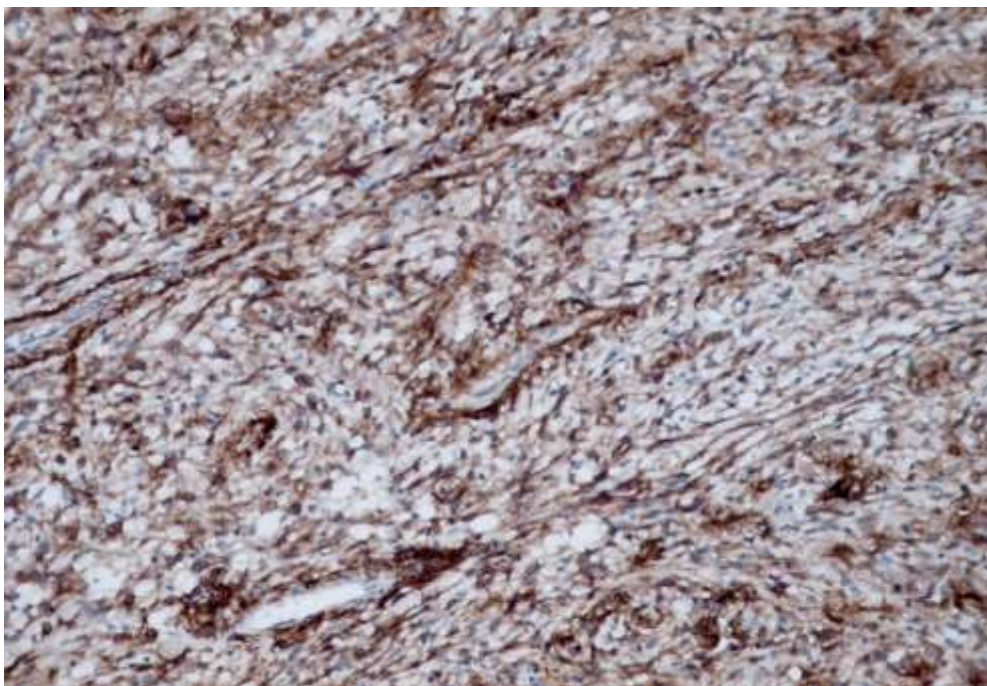




**Рис. 3.20.** Імуногістохімічне фарбування з використанням моноклональних антитіл до гладком'язового актину (SMA, клон 1A4, TS, р. 1: 100),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми нижньої третини стравоходу, патоморфологічний підтип - звичайна лейоміома. Пухлинні клітини лейоміоми розташовані пучками, навколо яких візуалізуються прошарки пухкої фіброзної тканини. Рівень експресії SMA – 110 УООЩ, високий.



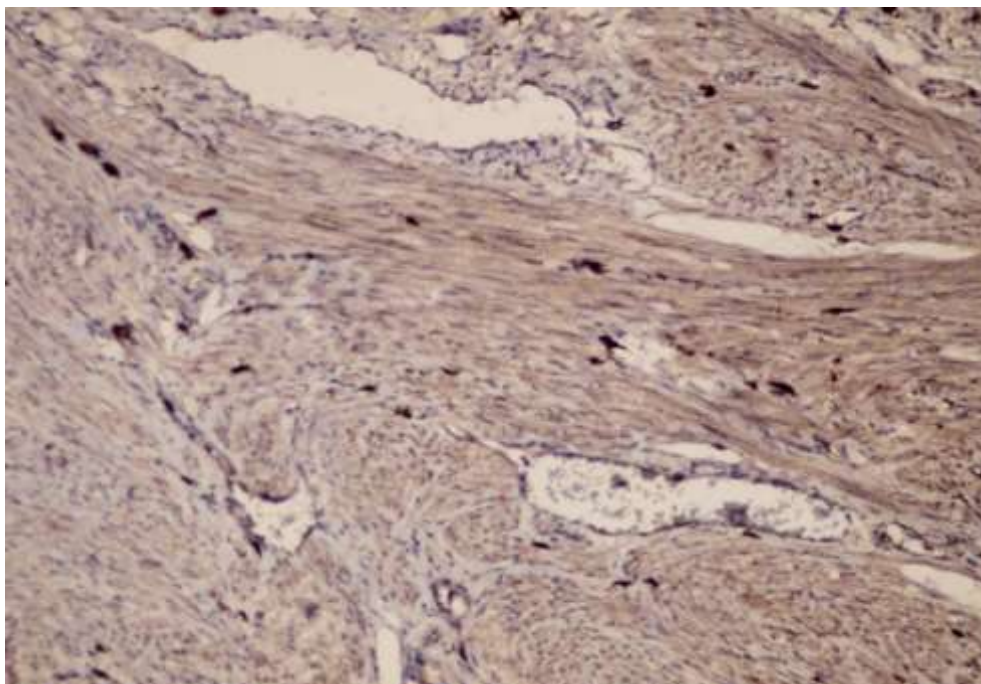
**Рис. 3.21.** Імуногістохімічне фарбування з використанням моноклональних антитіл до десміну (Desmin, клон D33, TS, р. 1:100),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми тіла шлунку, патоморфологічний підтип - епітелоїдна лейоміома. Позитивне забарвлення клітин пухлини, негативна реакція у стінці судин. Рівень експресії Desmin – 80 УООЩ, помірний.



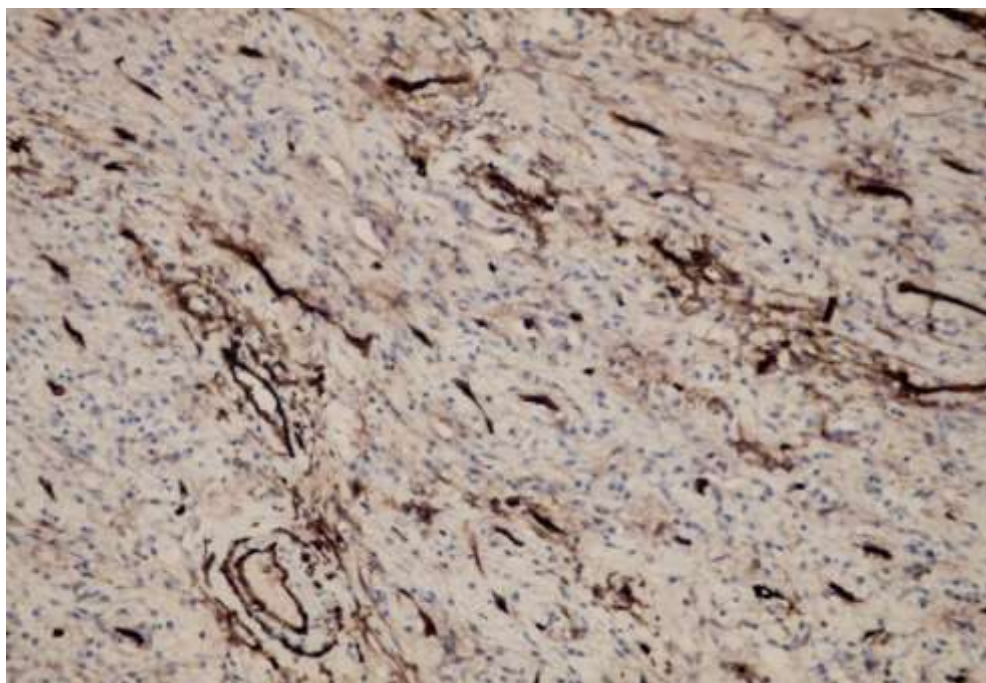
**Рис. 3.22.** Імуногістохімічне фарбування з використанням моноклональних антитіл до CD117 (клон Ab-1, TS, р. 1:200), ×200. Мікропрепарат ШКСП антрального відділу шлунку. Позитивна цитоплазматична та мембранна реакція у клітинах ГІСП. Рівень експресії CD117– 75 УООЩ, помірний.

До КІТ-залежних клітин належать, крім інших, клітини Кахаля в ШКТ, а новоутворення, які виникають при цьому, називають ШКСП. Експресія CD 117 пухлинними клітинами відображає мутацію гена *c-kit*, що притаманна ШКСП, тоді як в істинних гладком'язових та нейрогенних новоутвореннях мутації цього гена не відбувається. Для лейоміом верхніх відділів ШКТ різних патоморфологічних підвидів характерною була негативна цитоплазматична та мембранна реакція з маркером CD 117 (рис. 3.23).

Крім того, що клітини ШКСП і клітини Кахаля є CD117 позитивними, вони єдині клітинні елементи ШКТ, у яких спостерігається експресія CD34. У всіх морфологічних підтипах лейоміом експресія маркеру CD34 була негативною (рис. 3.24).



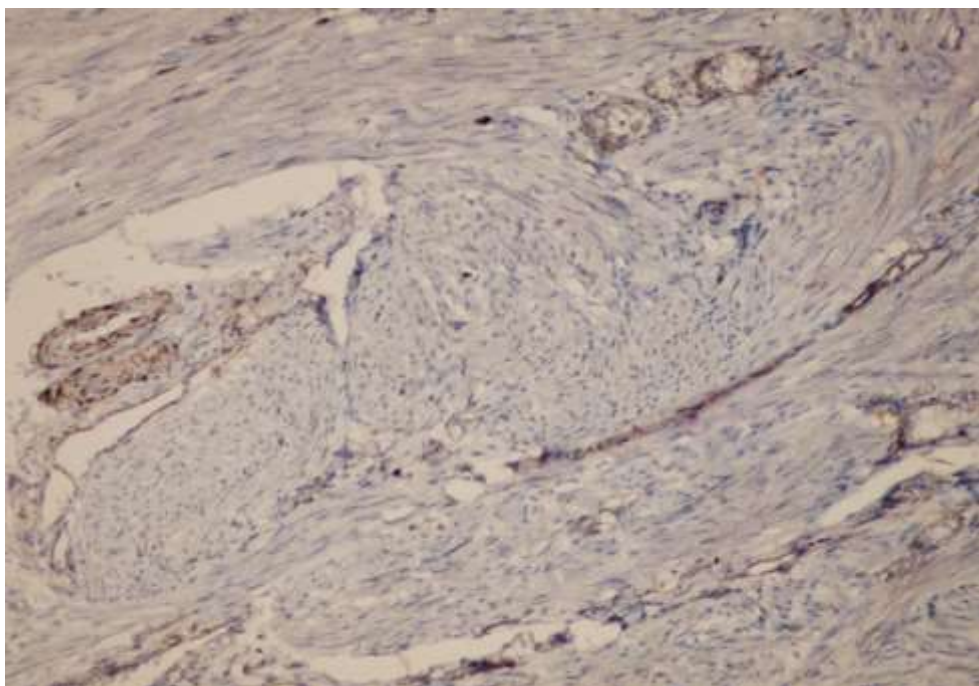
**Рис. 3.23.** Імуногістохімічне фарбування з використанням моноклональних антитіл до CD117 (клон Ab-1, TS, р. 1:200),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми тіла шлунку, патоморфологічний підтип - звичайна лейоміома. Негативна цитоплазматична та мембранна реакція у клітинах лейоміоми. Рівень експресії CD117 – 10 УООЩ.



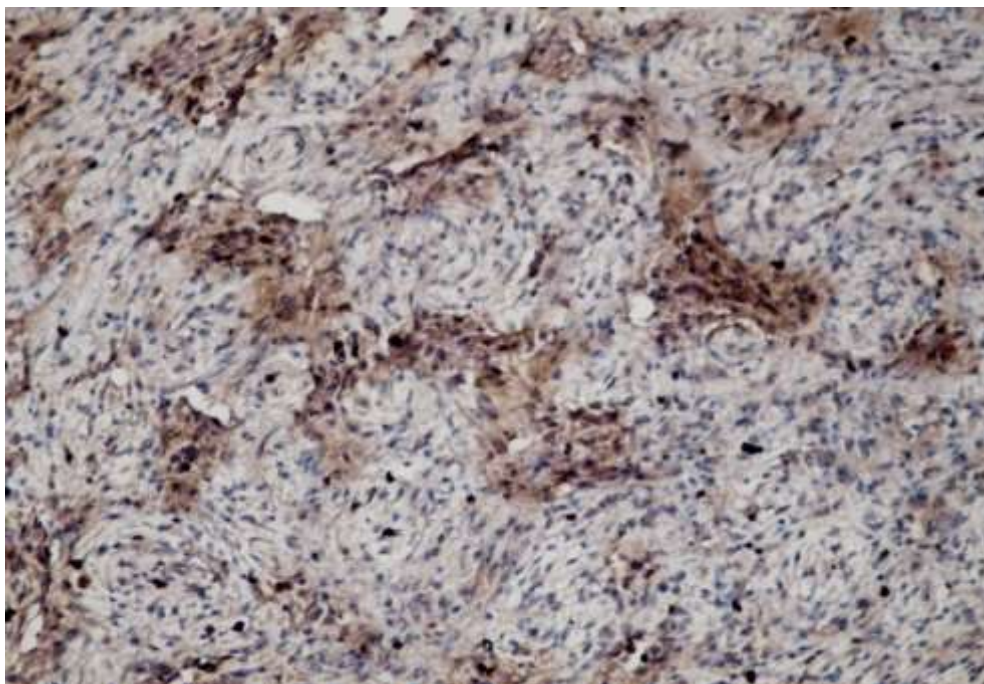
**Рис. 3.24.** Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD34 (клон QBEND-10, TS, р. 1:500),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми тіла шлунку, патоморфологічний підтип - клітинна лейоміома. Негативна цитоплазматична та мембранна реакція у клітинах лейоміоми. Рівень експресії CD34 – 15 УООЩ.

Для підтвердження гіпотез, сформованих під час виконання патогістологічного дослідження, було проведено визначення рівнів проліферації та ангиогенезу у різних патоморфологічних підтипах лейоміом ШКТ. Показник проліферативної активності усіх патоморфологічних зразків лейоміом визначали за допомогою аналізу імуногістохімічних реакцій з первинним антитілом Ki-67 (клон SP6, TS, р. 1:150).

Індекс проліферації патоморфологічних підтипів лейоміом як групи дослідження, так і групи порівняння, був нижчим за 5%, що підтверджує доброякісний характер цих новоутворень. Однак, у патоморфологічного підвиду звичайної лейоміоми ІІ коливався в межах від 0,4% до 1% (рис. 3.25), а у решти патоморфологічних підвидів лейоміом ІІ коливався в межах від 1,1% до 3,9% (рис. 3.26). Тобто, інтенсивність проліферації у лейоміом таких патоморфологічних підвидів, як клітинна, епітелоїдна, та ангиолейоміома була порівняно вища.



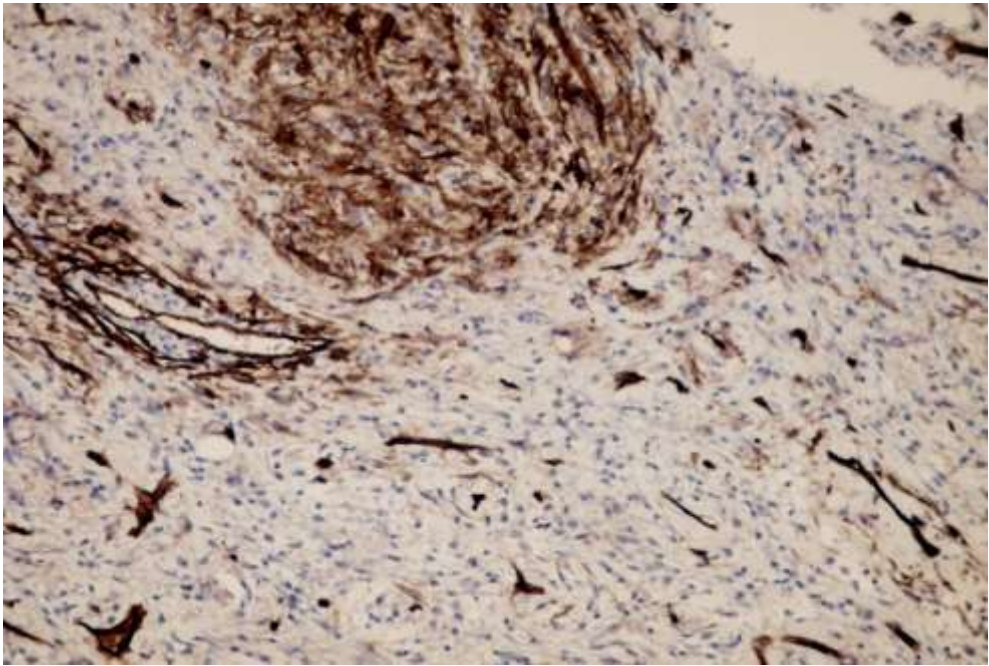
**Рис. 3.25.** Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до Ki-67 (клон SP6, TS, р. 1:150),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми нижньої третини стравоходу, патоморфологічний підтип - звичайна лейоміома. Індекс проліферації – 0,7%.



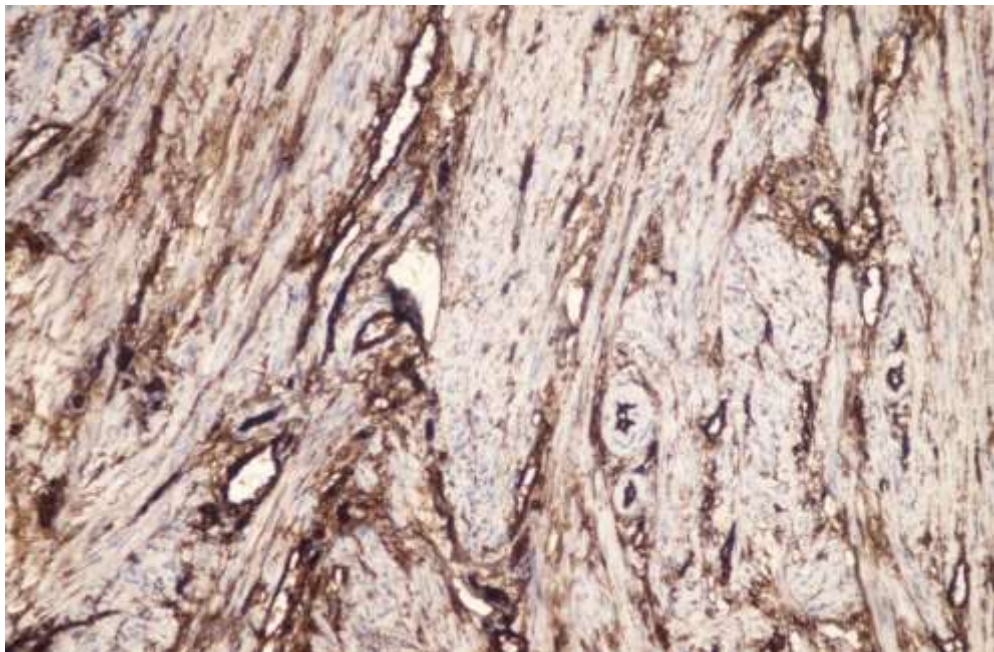
**Рис. 3.26.** Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до Ki-67 (клон SP6, TS, р. 1:150),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми тіла шлунку, патоморфологічний підтип - клітина лейоміома. Індекс проліферації – 3,3%.

Отже, інтенсивність експресії імуногістохімічного маркера Ki-67 та підрахунок ПІ ми можемо використовувати для прогнозування інтенсивності росту лейоміоми. Але варто пам'ятати, що збільшення розміру пухлини може відбуватись не тільки шляхом проліферації, але і шляхом гіпертрофії лейоміоцитів.

Для визначення рівня ангиогенезу у різних патоморфологічних підтипах лейоміоми, ми використовували моноклональні антитіла до CD31 (клон JC/70A, TS, р. 1:150). Для патоморфологічного підтипу звичайної лейоміоми характерним був низький рівень експресії CD31, що коливався в межах 20-50 УООЩ (рис. 3.27). Для патоморфологічних підтипів клітинної та епітелоїдної лейоміоми характерним був помірний рівень експресії CD31, що коливався в межах 50-100 УООЩ, а ангиолейоміома характеризувалась високим рівнем експресії CD31, що перевищував 100 УООЩ (рис. 3.28). Наведені вище дані свідчать про різний рівень васкуляризації у лейоміом різних патоморфологічних підтипів.



**Рис. 3.27.** Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD31(клон JC/70A, TS, р. 1:150),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми нижньої третини стравоходу, патоморфологічний підтип – звичайна лейоміома. Низький рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31 (30 УООЩ), нерівномірний його розподіл в стромально - судинних елементах пухлини.



**Рис. 3.28.** Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD31 (клон JC/70A, TS, р. 1:150),  $\times 400$ . Мікропрепарат лейоміоми тіла шлунку, патоморфологічний підтип – ангіолейоміома. Високий рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31 (110 УООЩ), нерівномірний розподіл його в стромально-судинних елементах пухлини.

Таким чином, результати проведеного імуногістохімічного дослідження довели нашу попередню гіпотезу про те, що інтенсивність проліферації та інтенсивність васкуляризації визначаються патоморфологічним підтипом лейоміоми. Так, патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми характеризується низьким рівнем проліферативної активності (ІІ коливався в межах 0,4% - 1%) та низьким рівнем васкуляризації (низька інтенсивність експресії CD34). Патоморфологічні підтипи клітинної, епітелоїдної та ангиолейоміоми характеризуються порівняно вищим рівнем проліферативної активності (ІІ яких коливався в межах 1,1% - 3,9%), а також порівняно вищим рівнем васкуляризації (що відповідав помірній та високій експресії імуногістохімічного маркера CD34).

Підсумовуючи результати проведених патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень, ми зробили висновок, що найбільша різниця спостерігається між патоморфологічним підтипом звичайної лейоміоми, та іншими патоморфологічними підтипами лейоміоми.

Звичайна лейоміома при патогістологічному дослідженні характеризується типовою морфологічною будовою, низькою кількістю мітозів ( $MI \leq 0,1$ ), мікроциркуляторне русло такого новоутворення складається із невеликої кількості судин синусоїдного чи лакунарного типу. Звичайна лейоміома частіше локалізується у стравоході. Їй притаманний низький рівень проліферативної активності та васкуляризації, внаслідок чого звичайна лейоміома не має потенціалу для швидкого збільшення у розмірі, а отже не має підґрунтя до ускладнень ШКК.

Ангиолейоміома, а також клітинна та епітелоїдна лейоміоми при патогістологічному дослідженні характеризуються нетиповою морфологічною будовою (міоцити, з яких складається лейоміома, можуть мати круглу або полігональну форму замість звичної веретеноподібної форми; розмір ціоцитів може бути дещо меншим середнього, а їх кількість більшою; ядра міоцитів можуть бути гіперхромними, подекуди розміщуватись ексцентрично). В товщі новоутворення також можуть бути патологічні

структурні зміни, такі як наявність деструкції, запалення та крововиливів, особливо, якщо лейоміома досягла значних розмірів. Також вони характеризуються порівняно вищим МІ. Мікроциркуляторне русло таких лейоміом складається із типових судин синусоїдного та лакунарного типу, але кількість цих судин більша. Особливо велику кількість судин містять ангиолейоміоми. Основним місцем їх локалізації є шлунок. При імуногістохімічному дослідженні вони характеризуються вищою проліферативною активністю та васкуляризацією, що є передумовою для їх швидкого збільшення у розмірі, і як наслідок – високою ймовірністю ускладнення ШКК.

### **3.3. Статистичний аналіз закономірностей виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту**

Основними гіпотезами, що базувались на фактажу, висновках попередніх спостережень, патогенетичних особливостях лейоміом та їх ускладнень були дві:

1. Розмір лейоміоми залежить від патогістологічного підвиду пухлини, ступеня її проліферативної активності та інтенсивності кровопостачання.

2. Ризик виникнення ШКК, як одного із ускладнень лейоміоми, залежить від патогістологічного підвиду пухлини, її розміру та локалізації.

Складність тестування гіпотез полягає у їх залежності, так як ризик виникнення кровотечі залежить від розміру пухлини. Крім того, дві гіпотези мають спільну експозицію, а саме патогістологічний підвид лейоміоми. В часі процеси росту і зміна ризику виникнення кровотечі теж відбуваються паралельно. Тому виникає необхідність включення тестів у рамки спільної моделі.

Допоміжними були наступні гіпотези:

3. Показники Ki-67 і CD-31 статистично нижчі для



патогістологічного підтипу звичайної лейоміоми, ніж для решти її патогістологічних типів (клітинна лейоміома, епітелоїдна лейоміома, ангіолейоміома).

4. Особливо високі значення CD-31 характерні для ангіолейоміоми.
5. Ангіолейоміома характеризується найбільшим розміром.
6. Розміри патоморфологічного підтипу звичайної лейоміоми, менші від інших патогістологічних підтипів лейоміом (клітинна лейоміома, епітелоїдна лейоміома, ангіолейоміома).
7. Звичайна лейоміома найчастіше локалізується у стравоході, ніж в шлунку та дванадцятипалій кишці, а клітинна, епітелоїдна та ангіолейоміома найчастіше локалізуються у шлунку, ніж у стравоході та дванадцятипалій кишці.
8. Кровотечею частіше ускладнюються лейоміоми, що розташовані у шлунку, а не у стравоході.

Допоміжні гіпотези є фрагментами двох основних і отримуються на основі параметрів спільної моделі.

### **Модель**

Аналітична конструкція виглядає як система залежних рівнянь (system of conditional equations). Перше рівняння є тобіт регресією, що описує розмір лейоміоми в залежності від інтенсивності кровопостачання пухлини, її гістологічної форми та проліферативної активності:

$$\text{Size} \sim \text{Tobit}(\text{CD-31}, \text{Hist}, \text{Ki-67})$$

Для детальнішої інтерпретації ми врахували ефекти другого порядку, а саме модифікацію залежності розміру лейоміоми від проліферативної активності її патогістологічним підвидом, так як патогенез росту різних патогістологічних підвидів лейоміоми може відрізнятися за однакової проліферативної активності. Таким чином, використана тобіт регресія наступного виду:

$$\text{Size} \sim \text{Tobit}(\text{CD-31}, \text{Hist}, \text{Ki-67}, \text{Hist} * \text{Ki-67})$$

Коефіцієнти регресій використані для тестування основних і колатеральних гіпотез.

Друге рівняння є біноміальною логістичною регресією, що деталізує ризик кровотеч в залежності від розміру пухлини, гістологічної форми, та локалізації:

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) \sim \text{LP}(\text{Size}, \text{Hist}, \text{Local})$$

У обох регресіях використані позначки:

Tobit – тобіт регресія;

Size – розмір пухлини;

CD-31 – інтенсивність кровопостачання;

Hist – патогістологічний підвид;

Ki-67 – проліферативна активність;

Hist\*Ki-67 – асоціація (поєднання) проліферативної активності з патогістологічним підвидом

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) - \text{ЛОГІТ}$$

$\pi$  - ризик кровотечі

Local – локалізація лейоміоми

Так як регресії залежні, їх залишки корелюють. Ця обставина спонукає до відтворення ковариаційної матриці залишків  $\Sigma$  (див. нижче реалізацію).

### **Аналітична реалізація**

Параметри оцінені на основі МСМС семплера Гамільтонівської динаміки (Hamiltonian dynamics sampler) та семплера Гіббса (Gibbs sampler). Семплери об'єднують експертну інформацію про параметри моделі з даними.

Експертна інформація про параметри описується через апріорні розподіли. Так, більшість коефіцієнтів обох регресій описані через нормальні розподіли з середнім 0 та стандартним відхиленням 5 з огляду на шкали розміру пухлини (1-80) та ризику (0-1). Апріорний розподіл ковариаційної матриці залишків  $\Sigma$  описаний через фактор Холецького з початковим

значенням 1 з наступним перетворенням в матрицю кореляцій через зворотне перетворення за Холецьким з наступним добутком елементів кореляційної матриці і стандартних відхилень залишків обох регресій (в тексті програмного модулю позначені як  $\sigma_1$  та  $\sigma_2$ ). Апріорні розподіли для  $\sigma_1$  та  $\sigma_2$  задані як половинчасті розподіли Коші, як найбільш гнучкі та кон'югантні до нормального розподілу, а отже, апостеріорні оцінки параметрів регресій зручно отримуються з закритих апостеріорних розподілів семплера Гіббса. Тобіт регресія і біноміальна логіт регресія виражені з певними трансформаціями до нормальних через індексну модель, що забезпечує використання ковариаційної матриці залишків  $\Sigma$ . Апостеріорні розподіли для регресійних коефіцієнтів таким чином відповідають щільностям нормальних розподілів, параметрів шкалювання розподілів Коші. Апріорний розподіл ковариаційної матриці залишків  $\Sigma$  відповідає щільності розподілу Діріхле.

Лінійні предиктори регресій не включають констант, тобто останні фактично утворені сумою ефектів перших градацій категорійних факторів. А саме, лінійний предиктор тобіт регресії представлений як:

$$\text{beta\_H}[\text{Hist}[i]] + \text{beta\_Ki} * \text{Ki} + \text{beta\_CD} * \text{CD} + \text{beta\_H\_Ki}[\text{Hist}[i]] * \text{Ki}$$

Отже, константа є ефектом звичайної лейоміоми  $\text{beta\_H}[1]$ .

У той же час лінійний предиктор біноміальної логіт регресії представлений як:

$$\text{beta\_CH}[\text{Hist}[i]] + \text{beta\_CL}[\text{Local}[i]] + \text{beta\_Size} * \text{Size}[i]$$

Отже, константа є сумою ефектів звичайної лейоміоми  $\text{beta\_CH}[1]$  і локалізації в стравоході  $\text{beta\_CL}[\text{Local}[i]]$ .

*Потужність тестування гіпотез*, як правило, ігнорується у вітчизняних та зарубіжних клінічних дослідженнях, хоча є важливою характеристикою моделі. Потужність свідчить про спроможність моделі виявити існуючі розбіжності в ефективності порівнюваних методів лікування за даних та обраного порогового значення помилки першого роду. Застосування МСМС семплеру дає нагоду оцінити потужність за заданого

порогового значення помилки першого роду, який традиційно приймається за  $p=0,05$ . Ми перевірили потужність тестування основних ефектів двох перших гіпотез, а саме детермінації розміру лейоміоми кровотоком у пухлині ( $\beta_{CD}$ ), а також детермінації ризику виникнення кровотеч розміром лейоміоми ( $\beta_{Size}$ ). Зважаючи на апроксимаційно нормальний закон апостеріорного розподілу стандартизованих оцінок ефекту з нульовим середнім за нульовою гіпотезою (стверджує відсутність ефектів факторів), ми встановили порогове значення на центилі 1,645, що відповідає  $p=0,95$  стандартного нормального розподілу, зважаючи на очікуваний позитивний знак ефектів (наприклад, із збільшенням розміру лейоміоми ризик виникнення кровотеч зростає). Фактично потужність оцінюється як відсоток семплінгованих значень стандартизованих оцінок ефекту, які перевищують 1,645, тобто як вірогідності  $P(\beta_{\sigma} > 1,645)$

### Програмне забезпечення

Потужним сучасним драйвером імплементації ієрархічних мікст моделей, до яких відноситься наша модельна структура, є MCMC алгоритми. Ми обрали найбільш відпрацьовані і потужні із них: семплер Гіббса і семплер Гамільтонівської динаміки. Принципи семплерів описані в Розділі 2.

Аналітичний програмний модуль написано мовою WinBUGS, що є аббревіатурою виразу Bayesian inference using Gibbs (software). Розрахунок параметрів моделей здійснювався в середовищі пакету «*rstan*» версії 2022-09-07. Попередня підготовка даних, а також дослідження конвергенції в ланцюгах Маркова здійснена в середовищі математичної аналітичної системи R версії 4.2.1 на основі пакету CODA. Усі наведені графічні зображення теж створені в середовищі R (пакет «*GRAPHS*»). Вони працюють в середовищі R. Для цього текст програми слід скопіювати у новостворений файл скрипту. З середовища R частина коду обробляється процесором *rstan*, який активується з передачею даних через функції *stan\_model* і *sampling* пакету «*rstan*» системи R. Результати симуляцій повертаються в середовище R у вигляді об'єкта

спеціального класу `rstan` (в тексті програмного модулю об'єкт позначено як «`sm`» і «`post`»). Об'єкт «`post`» містить ланцюги параметрів отриманих на вказаних вище апостеріорних функціях розподілу. Використано 2 ланцюги (`chains`) по 5000 ітерацій з 500 ініціюючими.

### Результати

Потужність МСМС методології полягає в уможливленні отримання розподілів оцінок параметрів на основі апостеріорних розподілів, чого не можливо уявити в рамках оцінщиків класичної статистики. Це одна із суттєвих переваг, яка доклала до швидкої популярності аналізу даних за МСМС алгоритмами. Класично виділяються значення 5% (0,05), 50% (медіана як найбільш типове значення) і 95% (0,95) - центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів.

Слід сказати, що всі використані ланцюги Маркова мали гарну конвергенцію. Для унаочнення конвергенції основних параметрів на ланцюгах Маркова ми обрали основні параметри панельної моделі обумовленості динаміки порогу відчуття методом лікування. Про діапазон згенерованих на ланцюгах МСМС значеннях ефектів свідчить графічне зображення розвитку ланцюга оцінок параметрів (рис. 3.29). Зображення свідчить про гарну конвергенцію та змішування згенерованих оцінок, так як усі ланцюги генерації мають вигляд «волохатої гусені».

Умовні позначення параметрів в тексті та програмному модулі наступні:

`beta_Ki` – ефект індексу проліферації на розмір лейоміоми;

`beta_CD` – ефект ступеня васкуляризації на розмір лейоміоми;

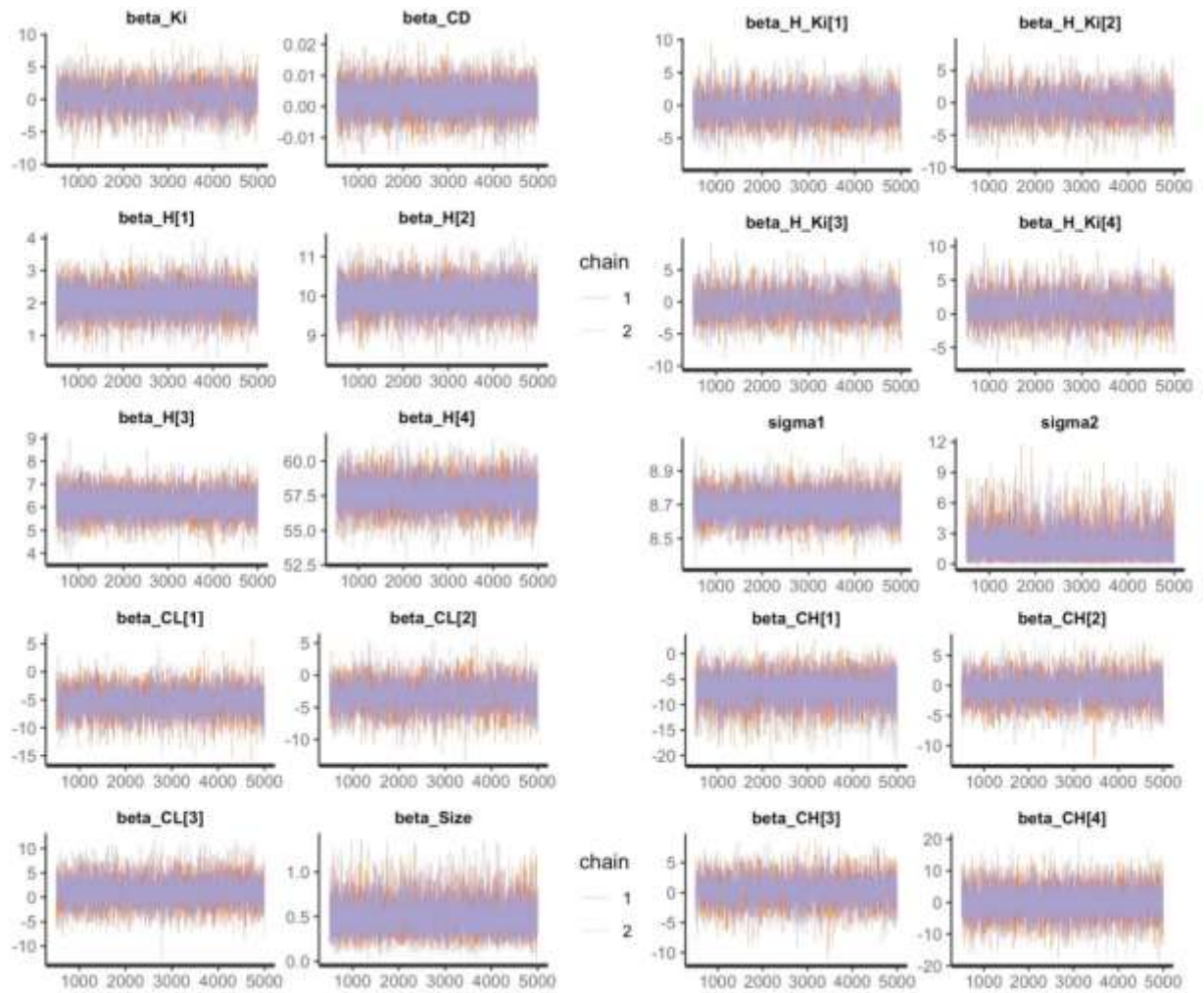
`beta_H[1]` – ефект звичайної лейоміоми на її розмір;

`beta_H[2]` – ефект клітинної лейоміоми на її розмір;

`beta_H[3]` – ефект епітелоїдної лейоміоми на її розмір;

`beta_H[4]` – ефект ангиолейоміоми на її розмір;

`beta_H_Ki[1]` – модифікація ефекту рівня проліферації на розмір патогістологічного підтипу «звичайна лейоміома»;



**Рис. 3.29.** МСМС ланцюги оцінок параметрів моделі за семплерами Гіббса і Гамільтоновської динаміки, 5 тис. ітерацій.

Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів структурної моделі наведені в таблиці 3.1, а також на рис. 3.30.

**Таблиця 3.1**

**Центилі апостеріорних розподілів оцінок параметрів структурної моделі**

Параметри	$\beta$	m	Центилі			Потужність
			5%	50%	95%	
1	2	3	4	5	6	7
beta_Ki	0,289	0,044	-3,504	0,290	3,996	0.1
beta_CD	0,002	0,000	0,001	0,002	0,011	0.81

1	2	3	4	5	6	7
beta_H[1]	2,078	0,005	1,289	2,079	2,867	0.92
beta_H[2]	9,967	0,004	9,267	9,960	10,679	0.99
beta_H[3]	6,144	0,007	5,139	6,144	7,157	1
beta_H[4]	57,653	0,012	55,635	57,659	59,672	1
beta_H_Ki[1]	-0,350	0,044	-4,076	-0,361	3,442	0.22
beta_H_Ki[2]	-0,330	0,044	-4,068	-0,340	3,491	0.17
beta_H_Ki[3]	-0,316	0,044	-4,069	-0,344	3,510	0.14
beta_H_Ki[4]	1,082	0,043	-2,728	1,074	4,907	0.64
sigma1	8,694	0,001	8,548	8,694	8,844	
beta_Size	0,515	0,002	0,223	0,496	0,871	1
beta_CH[1]	-7,068	0,042	-12,549	-6,927	-2,112	1
beta_CH[2]	-0,617	0,040	-4,640	-0,602	3,379	0.22
beta_CH[3]	0,280	0,040	-3,746	0,270	4,257	0.21
beta_CH[4]	0,046	0,047	-8,043	0,028	8,254	0.25
beta_CL[1]	-5,277	0,038	-9,483	-5,239	-1,180	1
beta_CL[2]	-3,162	0,038	-7,116	-3,130	0,764	0.94
beta_CL[3]	1,163	0,040	-3,508	1,068	6,183	0.33
sigma2	1,897	0,021	0,120	1,463	5,162	

beta\_H\_Ki[2] – модифікація ефекту рівня проліферації на розмір патогістологічного підтипу «клітинна лейоміома»;

beta\_H\_Ki[3] – модифікація ефекту рівня проліферації на розмір патогістологічного підтипу «епітелоїдна лейоміома»;

beta\_H\_Ki[4] – модифікація ефекту проліферації на розмір патогістологічного підтипу «ангіолейоміома»;

sigma1 – середньоквадратичне відхилення тобт регресії;

beta\_Size – ефект розміру лейоміоми на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

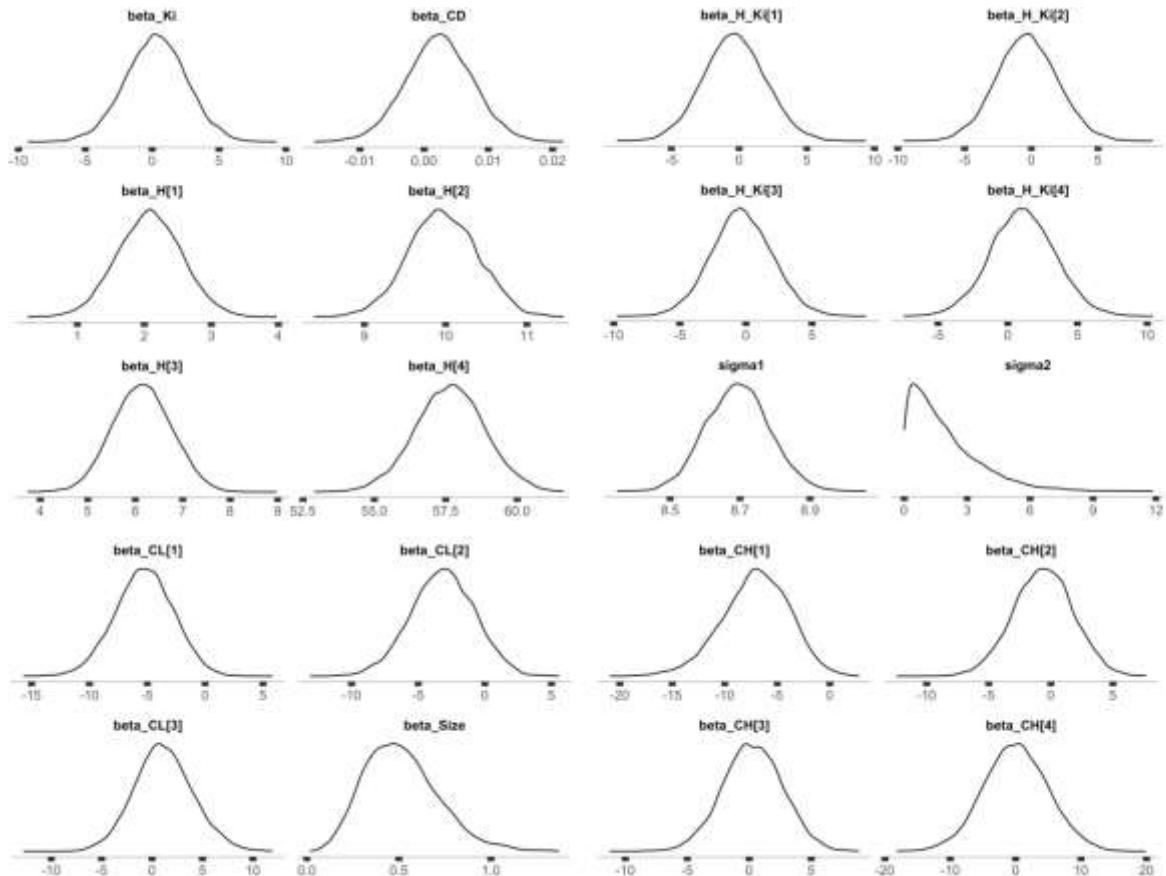


Рис. 2. Апостеріорні розподіли оцінок параметрів моделі

Рис. 3.30. Апостеріорні розподіли оцінок параметрів моделі.

$\beta_{CH[1]}$  – ефект звичайної лейоміоми на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

$\beta_{CH[2]}$  – ефект клітинної лейоміоми на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

$\beta_{CH[3]}$  – ефект епітеліоїдної лейоміоми на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

$\beta_{CH[4]}$  – ефект ангиолейоміоми на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

$\beta_{CL[1]}$  – ефект локалізації лейоміоми в стравоході на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

$\beta_{CL[2]}$  – ефект локалізації лейоміоми в шлунку на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;



$\beta_{CL}[3]$  – ефект локалізації лейоміоми в 12-палій кишці на ризик виникнення шлунково – кишкової кровотечі;

$\sigma_2$  – середньоквадратичне відхилення біноміальної логіт регресії

*Тестування гіпотези 1.* Потужність тесту ефекту  $\beta_{Ki}$  склала всього 10% з 95% довірчим інтервалом апостеріорного розподілу, що включає нуль, а саме  $[-3,504; 3,996]$ . Тобто індекс проліферації в цілому не впливав достовірно на розмір лейоміоми. Деталізація ефекту через модифікацію його гістологічною формою пухлини (ефекти  $\beta_{H\_Ki}$ ) засвідчили позитивність контрастів ефекту  $\beta_{H\_Ki}[4]$  з іншими ( $\beta_{H\_Ki}[1]$ ,  $\beta_{H\_Ki}[2]$ ,  $\beta_{H\_Ki}[3]$ ), тобто для ангіолейоміоми, на відміну від інших патогістологічних підтипів лейоміоми, індекс проліферації дійсно пов'язаний з більшим розміром пухлини. Рівень ангиогенезу за індексом CD-31 суттєво збільшувало розмір лейоміоми, ефект  $\beta_{CD}$  мав апостеріорний інтервал  $[0,001; 0,011]$ , що виключає нуль і досить високу потужність 0.81, що вказує на не випадковість результату. Медіанне значення 0,002 означає, що співвідношення шансів  $= \exp(0,002) = 1.002$ . Отже, при збільшенні індексу CD-31 на 10 очікуваний розмір лейоміоми збільшується на  $\exp(0,002 \cdot 10) = 1.02$ , тобто на 2%. Гістологічна форма (ефекти  $\beta_{H}[1]$  –  $\beta_{H}[4]$ ) значно модифікує розмір пухлини. Особливо виражені контрасти  $\beta_{H}[1]$  (звичайна лейоміома) з іншими гістологічними формами ( $\beta_{H}[2]$  –  $\beta_{H}[4]$ ), останні сприяють достовірно більшим розмірам пухлини. Достовірність контрастів полягає у відсутності перекриття їх апостеріорних довірчих інтервалів:  $[1,289; 2,867]$  (звичайна лейоміома),  $[9,267; 10,679]$  (клітинна лейоміома),  $[5,139; 7,157]$  (епітелоїдна лейоміома),  $[55,635; 59,672]$  (ангіолейоміома). Особливо великі розміри достовірно вірогідніші у випадку ангіолейоміоми, довірчі інтервали ефекту  $\beta_{H}[4]$ , а саме  $[55,635; 59,672]$  не перекриваються з жодними іншими. Потужності контрастів високі (0.92-1), що доводить їх регулярність. Звичайно, вказані ефекти і закономірності не спотворені іншими врахованими характеристиками пухлин. Так, наприклад, при збільшенні індексу CD-31 на 10 очікуваний розмір лейоміоми збільшується на 2%

незалежно від гістологічної форми чи значення індексу проліферації.

*Тестування гіпотези 2.* З коефіцієнта біноміальної регресії  $\beta_{\text{Size}}$  очевидний достовірний прямий ефект розміру пухлини на ризик виникнення кровотечі, ефект мав апостеріорний інтервал  $[0,223; 0,871]$ , що явно виключає нуль і має потужність 1, що вказує на статистичну закономірність результату. Медіанне значення 0,496 означає, що співвідношення шансів  $= \exp(0,496) = 1.642$ . Отже, при збільшенні розміру лейоміоми на 1 см ризик кровотечі збільшується на 64.2%.

Гістологічна форма (ефекти  $\beta_{\text{CH}[1]} - \beta_{\text{CH}[4]}$ ) модифікують ризик кровотечі. Особливо виражені контрасти  $\beta_{\text{CH}[1]}$  (звичайна лейоміома) з іншими гістологічними формами ( $\beta_{\text{CH}[2]} - \beta_{\text{CH}[4]}$ ), останні сприяють достовірно більшому ризику кровотечі. Достовірність контрастів не доведена внаслідок малої кількості одиниць спостережень, на що вказують широкі апостеріорні довірчі інтервали і низькі значення потужності ефектів  $\beta_{\text{CH}[2]} - \beta_{\text{CH}[4]}$ . Проте вказана закономірність виразна за співставленням медіанних ефектів  $(-6,927; -0,602; 0,270; 0,028)$  і може бути прийнята до уваги. Крім того, параметричний Z тест вказує на високі достовірні попарні різниці між  $\beta_{\text{CH}[1]}$  та  $\beta_{\text{CH}[2]} - \beta_{\text{CH}[3]}$ , а саме всі  $Z > 100$  і відповідно всі  $p < 0,00001$ . Сумарні відмінності теж високо достовірні, критерій Фішера  $F(3,56) = 6855$  з  $p < 0,00001$ . Ми також побудували звичайні класичні інтервали довіри базуючись на похибках  $m$  які зазвичай використовують в параметричній статистиці. Вони виявились наступними:  $[-7.15808; -6.97792]$ ,  $[-0.702791; -0.531209]$ ,  $[0.194209; 0.365791]$ ,  $[-0.0548046; 0.146805]$ , тобто фактично не перекриваються, що теж свідчить про достовірну модифікацію ризику кровотечі гістологічною формою з найменшим ризиком у випадку звичайної лейоміоми і найвищим ризиком для епітелоїдної та ангіолейоміоми.

Локалізація лейоміоми (ефекти  $\beta_{\text{CL}[1]} - \beta_{\text{CL}[3]}$ ) теж достовірно модифікують ризик кровотечі. Простежується чітке зростання ризику за регресійними коефіцієнтами локалізацій  $\beta_{\text{CL}[1]}$  (стравохід),  $\beta_{\text{CL}[2]}$

(шлунок), beta\_CL[3] (12-пала кишка), а саме -5,277; -3,162; 1,163. Сумарні відмінності теж високо достовірні, критерій Фішера  $F(2,56) = 6960$  з  $p < 0,00001$ . Ми також побудували звичайні класичні інтервали довіри базуючись на похибках  $m$ , які зазвичай використовують в параметричній статистиці. Вони виявились наступними: [-5.35653; -5.19747], [-3.24572; -3.07828], [1.07928; 1.24672], тобто інтервали не перекриваються, що свідчить про достовірну модифікацію ризику кровотечі локалізацією лейоміоми, з найменшим ризиком у випадку локалізації лейоміоми у стравоході, і достовірно найвищим ризиком у випадку локалізацій лейоміоми у шлунку та дванадцятипалій кишці.

*Тестування гіпотези 3.* Для перевірки гіпотези, що імуногістохімічні маркери Ki-67 і CD-31 статистично нижчі для звичайної лейоміоми, ніж для решти типів (клітинна, епітелоїдна, ангіолейоміома), ми застосували регресійно-дисперсійний аналіз з результатами, наведеними у таблиці 3.2 і таблиці 3.3. Ефекти таблиць являються контрастами з ефектом звичайної лейоміоми. Позитивний ефект, наприклад, клітинної лейоміоми (1.679) у таблиці 3.2 свідчить про вищі очікувані значення Ki-67 у клітинної лейоміоми, ніж у звичайної лейоміоми.

**Таблиця 3.2**

**Результати регресійно-дисперсійного аналізу залежності значень індексу проліферації Ki-67 від гістологічної форми лейоміоми**

Ефект	$\beta$	$m$	$t$	$p$
Константа	0.7273	0.1450	5.015	4.48e-06 ***
Клітинна лейоміома	1.6794	0.1909	8.795	1.29e-12 ***
Епітелоїдна лейоміома	1.8266	0.2380	7.676	1.20e-10 ***
Ангіолейоміома	2.3727	0.4187	5.667	3.72e-07 ***

З таблиці 3.2 очевидно, що достовірно найменші значення індексу проліферації достовірно властиві звичайній лейоміомі, так як усі ефекти

контрастів із нею інших гістологічних форм позитивні (1.679 контраст з клітинною, 1.827 з епітелоїдною, 2.373 з ангіолейоміомою) і високо достовірні ( $p < 0,00001$ ).

Таблиця 3.3

**Результати регресійно-дисперсійного аналізу залежності значень індексу кровотоку CD-31 від гістологічної форми лейоміоми**

Ефект	$\beta$	m	t	p
Константа	31.182	2.505	12.45	$<2e-16$ ***
Клітинна лейоміома	72.652	3.298	22.03	$<2e-16$ ***
Епітелоїдна лейоміома	71.895	4.110	17.49	$<2e-16$ ***
Ангіолейоміома	125.485	7.230	17.36	$<2e-16$ ***

Дані таблиці 3.3 стверджують, що достовірно найменші значення ступеня васкуляризації CD-31 теж достовірно властиві саме звичайній лейоміомі, так як усі ефекти контрастів інших патогістологічних підтипів лейоміоми із нею позитивні (72.65 контраст з клітинною лейоміомою, 71.89 з епітелоїдною лейоміомою, 125.48 з ангіолейоміомою) і високо достовірні ( $p < 0,00001$ ).

*Тестування гіпотези 4.* Результати регресійно-дисперсійного аналізу залежності значень ступеня васкуляризації CD-31 від патогістологічного підвиду лейоміоми (таблиця 3.3) також стверджують, що особливо високі значення CD-31 характерні саме для ангіолейоміоми, відповідний  $\beta = 125.485$ , з  $p < 0.00001$

*Тестування гіпотези 5.* Гіпотеза підтверджена в ході тестування Гіпотези 1, так як є її складовою. Довірчі інтервали ефекту  $\beta_{H[4]}$ , а саме [55,635; 59,672], не перекриваються з жодними іншими довірчими інтервалами.

*Тестування гіпотези 6.* Гіпотеза підтверджена в ході тестування Гіпотези 1, так як є її складовою. Контрасти звичайної лейоміоми ( $\beta_{H[1]}$ )

з іншими патогістологічними підвидами лейоміоми (beta\_H[2] – beta\_H[4]) є достовірними, і вказують на те, що останні сприяють достовірно більшим розмірам пухлини. Достовірність контрастів полягає у відсутності перекриття їх апостеріорних довірчих інтервалів: [1,289; 2,867] (звичайна лейоміома), [9,267; 10,679] (клітинна лейоміома), [5,139; 7,157] (епітелоїдна лейоміома), [55,635; 59,672] (ангіолейоміома).

*Тестування гіпотези 7.* Для перевірки гіпотези, що звичайна лейоміома частіше знаходиться у стравоході, ніж у шлунку та дванадцятипалій кишці, ми застосували лог-лінійний аналіз, а саме функцію *MCLogLin* бібліотеки «**ltable**» (автор Очерedyкo O.M., Україна) міжнародної аналітичної системи **R** (<https://cran.r-project.org/package=ltable>). За допомогою тієї ж бібліотеки побудована таблиця (таблиця 3.4). асоціації гістологічних форм лейоміом за їх локалізацією.

Таблиця 3.4

## Розподіл гістологічних форми лейоміоми за локалізацією

Локалізація	Hist:1 Звичайна лейоміома	Hist:2 Клітинна лейоміома	Hist:3 Епітелоїдна лейоміома	Hist:4 Ангіолейо- міома	Всього
Local1: Стравохід	18	4	2	0	24
Local2: Шлунок	3	24	11	3	41
Local3: Дванадцятипала кишка	1	2	0	0	3
Всього	22	30	13	3	68

З таблиці 3.4 випливає, що, звичайна лейоміома частіше знаходиться у стравоході, ніж в шлунку та дванадцятипалій кишці. А результати лог-

лінійного моделювання аналітично доводять це твердження і його достовірність (таблиця 3.5).

Ефекти таблиць Hist:Local являються контрастами з ефектом звичайної лейоміоми з локалізацією в стравоході Hist1:Local1. Позитивний ефект, наприклад, Hist2:Local2 показує, що клітинна лейоміома достовірно частіше ( $p=0.013$ ) локалізується в шлунку ( $\beta=3.385$ ). Аналогічно всі інші патогістологічні підтипи лейоміоми достовірно частіше зустрічаються в шлунку чи дванадцятипалій кишці, що є свідченням достовірно частішої локалізації звичайної лейоміоми в стравоході.

**Таблиця 3.5**

**Результати лог-лінійного аналізу залежності локалізації лейоміоми від її патогістологічного підвиду**

Ефект	$\beta$	m	z	p
Константа	4.032e+00	5.924e-01	6.806e+00	1.004e-11
Hist2	-1.278e+00	9.455e-01	1.352e+00	1.764e-01
Hist3	-1.997e+00	1.073e+00	1.861e+00	6.272e-02
Hist4	-6.253e+01	4.098e+01	1.526e+00	1.270e-01
Local2	-9.124e-01	9.919e-01	9.198e-01	3.577e-01
Local3	-3.236e+00	1.271e+00	2.547e+00	1.088e-02
Hist2:Local2	3.385e+00	1.365e+00	2.479e+00	1.317e-02
Hist3:Local2	3.332e+00	1.474e+00	2.261e+00	2.376e-02
Hist4:Local2	6.210e+01	4.099e+01	1.515e+00	1.298e-01
Hist2:Local3	2.915e+00	1.715e+00	1.699e+00	8.926e-02
Hist3:Local3	4.275e+01	9.896e+00	4.319e+00	1.565e-05
Hist4:Local3	1.996e+00	4.492e+01	4.442e-02	9.646e-01

*Тестування гіпотези 8.* Гіпотеза підтверджена в ході тестування Гіпотези 2, так як є її складовою. Це впливає з класичних інтервалів довіри.

Вони виявились наступними:  $[-5.35653; -5.19747]$ ,  $[-3.24572; -3.07828]$ ,  $[1.07928; 1.24672]$  для локалізації лейоміоми відповідно у стравоході, у шлунку та дванадцятипалій кишці. Інтервали не перекриваються, що свідчить про достовірну модифікацію ризику кровотечі локалізацією лейоміоми з достовірно найменшим ризиком при локалізації лейоміоми у стравоході і достовірно найвищим ризиком при локалізації лейоміоми у шлунку та дванадцятипалій кишці.

Таким чином, встановлено, що для ангіолейоміоми, на відміну від інших патогістологічних підтипів лейоміоми, індекс проліферації KI-67 дійсно пов'язаний із більшим розміром пухлини. В свою чергу, ступінь васкуляризації (CD-31) суттєво збільшував розмір ангіолейоміоми зі співвідношенням шансів 1.002. Отже, при збільшенні індекса CD-31 на 10 очікуваний розмір лейоміоми збільшується на 2%.

Патогістологічний підвид лейоміоми достовірно модифікує її розмір. Особливо виражені контрасти звичайної лейоміоми з іншими патогістологічними підтипами лейоміоми, останні сприяють достовірно більшим розмірам пухлини. Особливо великі розміри достовірно вірогідніші у випадку ангіолейоміоми, довірчі інтервали ефектів не перекриваються, що вказує на достовірність вказаних відмінностей. Потужності контрастів високі (0.92-1), що доводить їх регулярність.

Встановлено достовірний прямий ефект розміру пухлини на ризик виникнення кровотечі, ефект мав апостеріорний інтервал  $[0,223; 0,871]$ , що явно виключає нуль і має потужність 1, що вказує на статистичну закономірність результату із співвідношенням шансів 1.642. Отже, при збільшенні розміру лейоміоми на 1 см ризик кровотечі збільшується на 64.2%.

Патогістологічний підвид лейоміоми достовірно модифікує ризик кровотечі. Особливо виражені контрасти ефекту звичайної лейоміоми з її іншими патогістологічними підтипами, останні сприяють достовірно вищому ризику кровотечі. Вказана закономірність виразна за співставленням медіанних ефектів  $(-6,927; -0,602; 0,270; 0,028)$ . Z тест контрастів перевищував

100 і відповідно всі  $p < 0,00001$ . Сумарні відмінності теж високо достовірні, критерій Фішера  $F(3,56) = 6855$  з  $p < 0,00001$ . Класичні інтервали довіри виявились наступними:  $[-7.158; -6.978]$  (звичайна лейоміома),  $[-0.703; -0.531]$  (клітинна лейоміома),  $[0.194; 0.366]$  (епітелоїдна лейоміома),  $[-0.055; 0.147]$  (ангіолейоміома), тобто фактично не перекриваються, що свідчить про достовірну модифікацію ризику кровотечі патогістологічним підвидом лейоміоми з найменшим ризиком у випадку звичайної лейоміоми і найвищим ризиком у випадку епітелоїдної та ангіолейоміоми.

Локалізація лейоміоми теж достовірно модифікує ризик кровотечі. Простежується чітке зростання ризику за різних локалізацій, а саме за регресійними коефіцієнтами  $-5,277$  в стравоході;  $-3,162$  в шлунку; і  $1,163$  в дванадцятипалій кишці. Сумарні відмінності теж високо достовірні, критерій Фішера  $F(2,56) = 6960$  з  $p < 0,00001$ . Класичні інтервали довіри для вказаних локалізацій відповідно були:  $[-5.35653; -5.19747]$ ,  $[-3.24572; -3.07828]$ ,  $[1.07928; 1.24672]$ , тобто інтервали не перекриваються, що свідчить про достовірну модифікацію ризику кровотечі локалізацією лейоміоми з найменшим ризиком у випадку локалізації лейоміоми у стравоході і достовірно найвищим ризиком у випадку локалізацій лейоміоми у шлунку та дванадцятипалій кишці.

Встановлено, що показники ІГХ маркерів Ki-67 і CD-31 достовірно ( $p < 0,00001$ ) нижчі для звичайної лейоміоми, ніж для решти її патоморфологічних підтипів (клітинна лейоміома, епітелоїдна лейоміома, ангіолейоміома). Особливо високі значення CD-31 характерні саме ангіолейоміоми, відповідний  $\beta = 125.485$ , з  $p < 0.00001$ .

Ангіолейоміома достовірно відрізняється найбільшим розміром з довірчим інтервалом ефекту  $[55,635; 59,672]$ , що не перекривається з жодним іншим. Тоді як розмір звичайної лейоміоми достовірно найменший серед лейоміом інших патоморфологічних підтипів із довірчим інтервалом ефекту:  $[1,289; 2,867]$ , що не перекривається з жодним іншим.

За отриманими даними доведено, що звичайна лейоміома достовірно



( $p < 0.05$ ) частіше знаходиться у стравоході, ніж у шлунку і дванадцятипалій кишці.

Встановлено, що кровотечею частіше ускладнюються лейоміоми, розташовані у шлунку, а не у стравоході. Класичні інтервали довіри відповідно: [-5.35653; -5.19747], [-3.24572; -3.07828], [1.07928; 1.24672] для локалізації відповідно у стравоході, у шлунку та у дванадцятипалій кишці. Інтервали не перекриваються, що свідчить про достовірну модифікацію ризику кровотечі локалізацією лейоміоми з найменшим ризиком у випадку локалізації лейоміоми у стравоході і достовірно найвищим ризиком у випадку локалізації лейоміоми у шлунку і дванадцятипалій кишці.

## ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНІ СТРАТЕГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ УСКЛАДНЕНИМИ ТА НЕУСКЛАДНЕНИМИ ЛЕЙОМІОМАХМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

### 4.1. Діагностично–лікувальна стратегія у групі хворих з ускладненими шлунково–кишковою кровотечею лейоміомами верхніх відділів ШКТ

Нижче наведено результати діагностики та лікування пацієнтів групи дослідження, у яких були діагностовані лейоміоми верхніх відділів ШКТ, що ускладнились гострою ШКК. Діагностично – лікувальна стратегія для цих хворих узгоджувалась із міжнародною консенсусною заявою з приводу лікування неварикозної кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, яка була видана Американським товариством ендоскопії шлунково-кишкового тракту (ASGE) та оновлена у 2019 році; із клінічними рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології (ACG), що були видані у 2021 році; із клінічними рекомендаціями Європейського товариства шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) з приводу діагностики та лікування неварикозної кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, оновленими у 2021 році; а також із удосконаленими алгоритмами лікування гострої ШКК, виданими МОЗ України, оновлених у 2012 році.

Накопичені клінічні дані ми відобразили у вигляді діагностично – лікувального алгоритму (Додаток В-4), який є синтезом власного досвіду та згаданих вище міжнародних клінічних рекомендацій. Метою даного алгоритму є вдосконалення тактики діагностики та лікування пацієнтів із ШКК, які викликані доброякісними новоутвореннями, зокрема лейоміомами ШКТ.

У групу дослідження увійшли 32 пацієнти, які були госпіталізовані у хірургічне відділення ВОКЛ ім. М.І. Пирогова з 2005 по 2022 роки у невідкладному стані із симптомами гострої ШКК із верхніх відділів ШКТ.

Серед них було 17 (53%) чоловіків і 15 (47%) жінок. Середній вік пацієнта становив 57 років, віковий діапазон пацієнтів – від 24 до 83 років.

Після госпіталізації пацієнта із симптомами гострої ШКК, основними завданнями на першому етапі надання медичної допомоги були: збір скарг та анамнезу захворювання, проведення фізикального огляду та лабораторних досліджень, оцінка гемодинамічного статусу пацієнта. Зібрана інформація в подальшому використовувалася для встановлення попереднього клінічного діагнозу, визначення джерела кровотечі, оцінки ступеня важкості крововтрати, визначення необхідного об'єму інфузійної та медикаментозної терапії до моменту виконання діагностичної ендоскопії, а також для формування маршруту переміщення пацієнта в межах лікарні.

Крім реєстрації основних симптомів ШКК, при зборі анамнезу захворювання у пацієнтів групи дослідження звертали увагу на те, чи були у них раніше епізоди ШКК і якою була їх причина, а також встановлювали наявність супутніх хронічних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, захворювання нирок, легень або печінки, наявність різного роду коагулопатій. Також звертали увагу на прийом пацієнтом таких лікарських засобів, як НПЗП, антикоагулянти, антиагреганти. Оскільки пацієнти, які мають вище перераховані захворювання можуть бути більш чутливими до побічних наслідків анемії та до перевантаження об'ємом в умовах інтенсивної інфузійної терапії, або схильні до кровотечі, яку важко контролювати.

Основними симптомами на момент госпіталізації у пацієнтів групи дослідження були: блювання мало зміненою або темною зміненою кров'ю (по типу «кавової гущі»), мелена, тахікардія, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості. Інтенсивність симптомів вже на початковому етапі могла вказувати на ступінь важкості ШКК. У всіх пацієнтів епізод ШКК стався вперше у житті. Жоден із пацієнтів на постійній основі не приймав НПЗП, антикоагулянти чи антиагреганти. Що стосується супутніх захворювань, то у 8 пацієнтів (25%) була ішемічна хвороба серця (ІХС), ще у 3 пацієнтів (9,4%)

була хронічна серцева недостатність (ХСН) різного ступеня.

Лабораторні дослідження, які виконувались пацієнтам, включали загальний аналіз крові з визначенням рівня гемоглобіну та гематокриту; коагулограму, з визначенням кількості тромбоцитів та рівня фібриногену; біохімічний аналіз крові. У 22 (68,75%) пацієнтів була діагностована анемія: I ступеня (Hb = 100 - 119 г/л) - у 2 пацієнтів, II ступеня (Hb = 80 - 99 г/л) - у 17 пацієнтів, III ступеня (Hb = 65 - 79 г/л) – у 13 пацієнтів. Тромбоцитопенія (зниження кількості тромбоцитів нижче  $150 - 100 \times 10^9/\text{л}$ ), а також зниження рівня фібриногену нижче 2 г/л були діагностовані у 10 (31,25%) пацієнтів.

Інфузійну терапію у пацієнтів із клінікою гострої ШКК починали якнайшвидше із відновлення внутрішньосудинного об'єму рідини шляхом введення розчинів кристалоїдів та, за необхідності, колоїдів внутрішньовенно. Після виконання лабораторних досліджень, 7 пацієнтам (21,9%), рівень гемоглобіну крові яких був  $< 70$  г/л, проводили трансфузію еритроцитарної маси. Одному пацієнту із супутньою ІХС проводили трансфузію еритроцитарної маси, коли рівень гемоглобіну крові у нього був  $< 80$  г/л. У жодного пацієнта рівень тромбоцитів не був нижче, ніж  $75 \times 10^9/\text{л}$ , тому тромбоцитарну масу не переливали. У 10 пацієнтів (31,25%) рівень фібриногену був нижчим 2 г/л, їм проводили інфузію свіжозамороженої плазми крові в об'ємі 15 мл/кг.

Усім пацієнтам з клінікою гострої ШКК проводили високодозову болюсну інфузію ІПП у дозуванні 80 мг до моменту виконання діагностичної ЕГДС. Доведено, що не залежно від причини ШКК, терапія ІПП сприяє гемостазу пацієнтів тому, що нейтралізація шлункової кислоти призводить до стабілізації тромбів. Подальше дозування ІПП залежало від результатів ендоскопічного дослідження.

У деяких пацієнтів групи дослідження в якості гемостатичної терапії використовувалась транексамова кислота, яка є антифібринолітичним засобом. Однак, рандомізовані дослідження та мета-аналіз останніх років показують, що транексамова кислота є не ефективною для лікування кровотечі

з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Тому, ми не можемо рекомендувати рутинне використання транексамової кислоти в складі інфузійної терапії для пацієнтів з клінікою гострої ШКК.

ESGE рекомендує якнайшвидше з моменту госпіталізації проводити оцінку гемодинамічного стану пацієнта із клінікою гострої ШКК. Щоб визначити приблизний ступінь крововтрати на момент госпіталізації, а також наявність геморагічного шоку у пацієнтів групи дослідження, ми використовували обчислення шокowego індексу Альговера, який розраховується за формулою частота серцевих скорочень (ЧСС) / систолічний артеріальний тиск (АТс). У нормі індекс Альговера дорівнює 0,5. Ступінь геморагічного шоку і рівень крововтрати у пацієнтів групи дослідження представлені у таблиці 4.1.

У 13 пацієнтів (43,7%) – був діагностований I ступінь геморагічного шоку, у 12 пацієнтів (34,3%) – II ступінь геморагічного шоку. Ці 25 пацієнтів (78%) були визнані пацієнтами із нестабільною гемодинамікою. У 7 пацієнтів (22%) шоківий індекс Альговера був нижче 0,8, тому геморагічний шок у них не був діагностований. Ці пацієнти були визнані пацієнтами зі стабільною гемодинамікою.

25 пацієнтів із нестабільною гемодинамікою були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, для проведення інфузійної терапії, спрямованої на стабілізацію гемодинаміки та для ретельного спостереження із постійним електрокардіографічним моніторингом та пульсоксиметрією. Сім гемодинамічно стабільних пацієнта проходили лікування у загальнолікарняних хірургічних палатах, де їм також проводилася інфузійна терапія та постійний електрокардіографічний моніторинг.

ESGE рекомендує використовувати прокінетик еритроміцин перед виконанням діагностичної ендоскопії. Було доведено, що він сприяє спорожненню шлунка і підвищує ефективність діагностичної ЕГДС. Можливою альтернативою еритроміцину є проведення назогастрального лаважу (НГЛ), який асоціюється із коротшим часом до проведення ЕГДС. У

26 пацієнтів (81,25%) ЕГДС проводилася без попереднього промивання шлунка. НГЛ був виконаний 6 пацієнтам (18,75%) для видалення твердих частинок їжі, свіжої крові чи згустків.

Таблиця 4.1

**Розподіл пацієнтів групи дослідження (n=32) згідно класифікації геморагічного шоку за ступенем важкості та клінічним перебігом (Чепкий Л.П. та співавт., 2003)**

Ступінь геморагічного шоку	Стадія шоку	ШІА*	Об'єм крововтрати (мл)	Дефіцит ОЦК (%)	Число хворих (n=32)
0 ступінь	Шок відсутній	0,5-0,7	0-500	10-15%	7
I ступінь	Компенсований	0,8-1	500-1000	15-20%	13
II ступінь	Субкомпенсований	1,1-1,5	1000-1500	21-30%	12
III ступінь	Декомпенсований	1,6-2	1500-2500	31-40%	0
IV ступінь	Необоротний	> 2	> 2500	> 40%	0

Примітка. \* - шоковий індекс Альговера.

Другим етапом медичної допомоги у пацієнтів групи дослідження було виконання діагностичної ендоскопії. Шлунково-кишкова кровотеча є абсолютним показанням до виконання ендоскопічного обстеження в перші години від моменту госпіталізації пацієнта. Дане дослідження має високу діагностичну чутливість і специфічність для ідентифікації джерела кровотечі із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крім того за допомогою лікувальної ендоскопії можна досягти ефективного швидкого гемостазу та запобігти повторній кровотечі у більшості пацієнтів.

При компенсованому стані хворого місцем для проведення ЕГДС був кабінет ендоскопії, де знаходиться все обладнання та інструменти, що вирішують проблему пацієнта із ШКК, але у тяжких хворих з нестабільною

гемодинамікою ЕГДС проводили також в інших місцях (протишокова палата у приймальному відділенні, операційна, відділення інтенсивної терапії).

ASGE, ESGE рекомендують виконання ЕГДС протягом 24 год з моменту госпіталізації пацієнта у стаціонар. Ми рекомендуємо час виконання діагностичної ендоскопії підбирати індивідуально у кожному клінічному випадку, враховуючи стан пацієнта. У хворих групи дослідження діагностична ЕГДС виконувалась у найкоротші терміни після госпіталізації пацієнта. У частини пацієнтів з клінічними ознаками кровотечі, що триває, ЕГДС виконували за абсолютними показами на тлі проведення протишокової інфузійної та медикаментозної терапії. В цьому випадку ЕГДС була найкращим способом стабілізації загального стану пацієнта шляхом встановлення джерела кровотечі і виконання ендоскопічного гемостазу. У частини пацієнтів із нестабільною гемодинамікою без клінічних ознак кровотечі, що триває, ЕГДС виконували після стабілізації гемодинаміки на фоні інфузійної терапії. У решти пацієнтів зі стабільною гемодинамікою і без ознак кровотечі, що триває, ЕГДС виконувалась планово, але також у найкоротші можливі терміни.

Деякі ретроспективні дослідження припустили, що невідкладна екстерна ендоскопія може бути пов'язана з поганими результатами, можливо, через неадекватну доендоскопічну реанімацію у пацієнтів, яким її виконують. Однак, це може бути пов'язано з тим, що у пацієнтів, яким проводили невідкладну ендоскопію, ризик смерті внаслідок триваючої ШКК був високим із самого моменту госпіталізації, і в подальшому, без виконання ендоскопічного гемостазу, міг би тільки зрости.

Перед проведенням діагностичної ендоскопії пацієнту не обов'язково мати нормальний гематокрит, щоб безпечно пройти ендоскопію. Крім того, ендоскопія є безпечною для пацієнтів, які приймають антикоагулянти та антиагреганти у низькому або помірному дозуванні.

За результатами діагностичної езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) діагноз субепітеліального новоутворення (СЕН) порожнистого органу, яке

ускладнилось кровотечею, було встановлено усім пацієнтам групи дослідження. Для характеристики ендоскопічних ознак кровотечі використовували класифікацію Forrest (таблиця 4.2).

Згідно даної класифікації, у 9 пацієнтів (28,1%) була діагностована ШКК Forrest IA, у 9 (28,1%) пацієнтів - Forrest IB, у 4 пацієнтів (12,5%) - Forrest IIА, у 8 (25%) пацієнтів - Forrest IIВ, у 2 пацієнтів (6,3%)- Forrest IIС.

Таблиця 4.2

**Розподіл пацієнтів групи дослідження за ознаками ШКК  
по Forrest, 1974 року**

<b>Ступінь ШКК</b>	<b>Візуальна ендоскопічна картина</b>	<b>Кількість пацієнтів (n=32)</b>
<b>Forrest I</b>	<b>Активна кровотеча</b> (у шлунку свіжа кров, згустки)	
Forrest IA	Активна пульсуюча струминна кровотеча	9
Forrest IB	Активна дифузна кровотеча	9
<b>Forrest II</b>	<b>Кровотеча, що зупинилась</b> (в шлунку згустки крові, «кавова гуща»)	
Forrest IIА	Видима тромбована судина, що не кровоточить	4
Forrest IIВ	Неоформлений тромб, що вкриває виразку	8
Forrest IIС	Фібрин з тромбованими судинами на дні	2
<b>Forrest III</b>	<b>Відсутність ознак кровотечі</b> (в шлунку секреторна рідина, залишки «кавової гущі», бліда слизова, чиста основа виразки, дно вкрите фібрином)	0

Тобто, у 18 пацієнтів (56,25%) на момент виконання ендоскопічного дослідження була діагностована кровотеча (струминна або дифузна). У решти,



14 пацієнтів (43,75%) на момент виконання ендоскопічного дослідження була діагностована кровотеча, що зупинилась.

Після проведення ендоскопічної діагностики усім пацієнтам проводилася оцінка ризику рецидиву кровотечі та ризику ймовірної смерті внаслідок ШКК, враховуючи клінічні дані, результати лабораторних досліджень та дані ендоскопії. Дві шкали оцінювання, які найчастіше використовуються з цією метою і найбільше цитуються – це шкала Глазго – Блечфорда (Glasgow - Blatchford Score, GBS) та шкала Rockall.

Шкала Глазго - Блечфорда (ШГБ) не враховує ендоскопічні дані, тому може використовуватись до моменту виконання діагностичної ендоскопії та ендоскопічного гемостазу. Однак, вона потребує результатів лабораторних досліджень, таких як рівень гемоглобіну та рівень сечовини крові. Один мета-аналіз довів, що бал  $\leq 1$  за ШГБ можна використовувати для визначення когорти пацієнтів з низьким ризиком смерті, пов'язаної із ШКК, і такі пацієнти можуть бути направлені на амбулаторне лікування. Тому, ШГБ рекомендують використовувати перш за все для ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком.

Шкала Rockall, навпаки, є найбільш відомою шкалою для оцінки та ідентифікації пацієнтів із високим ризиком рецидиву кровотечі та, відповідно, високим ризиком ймовірної смерті внаслідок ШКК. Вона складається з двох частин: клінічної та ендоскопічної. Сума балів за повною шкалою Rockall варіює від 0 до 11.

Для пацієнтів групи дослідження ми використовували саме шкалу Rockall, оскільки нам було важливо ідентифікувати саме пацієнтів із важкою ШКК, а також оцінити ризик рецидиву ШКК у кожного конкретного пацієнта після проведення ендоскопічного гемостазу. Ця шкала особливо зручна завдяки тому, що не потребує результатів лабораторних досліджень, і це значно спрощує і пришвидшує оцінку стану пацієнта і прийняття рішення стосовно подальшої лікувальної тактики.

Для інтерпретації результатів оцінки стану хворого за шкалою Rockall ми використовували додаток до цієї шкали, розроблений і адаптований її автором

(таблиця 4.3). 10 пацієнтів (31,25%) групи дослідження набрали найвищий бал за шкалою Rockall. Ймовірність рецидиву ШКК у них становила 43.8%. Ще 2 пацієнта набрали по 7 балів за цією шкалою, що свідчило про ймовірність рецидиву ШКК 41.8%. Пізніше, саме у цих 12 пацієнтів ендоскопічний гемостаз виявиться неефективним або нестійким. Це підтверджує діагностичну цінність використання шкали Rockall у пацієнтів із ШКК.

Таблиця 4.3

**Розподіл пацієнтів групи дослідження згідно результатів оцінки важкості ШКК за шкалою Rockall**

<b>Бали</b>	<b>Кількість пацієнтів (n<sub>заг</sub>=32)</b>	<b>Ймовірність рецидиву ШКК, %</b>	<b>Ймовірність смерті внаслідок ШКК, %</b>
0	0	3.4%	0%
1	1	4.9%	0%
2	0	5.3%	0.2%
3	6	11.2%	2.9%
4	4	14.1%	5.3%
5	6	24.1%	10.8%
6	3	32.9%	17.3%
7	2	41.8%	27%
≥ 8	10	43.8%	41.1%

Класифікація Forrest допомагає визначити, хто із пацієнтів потребує ендоскопічної зупинки кровотечі і який метод зупинки варто обрати в конкретному клінічному випадку. Ендоскопічна зупинка кровотечі показана і виконувалась пацієнтам із ендоскопічними ознаками кровотечі Forrest IA, Forrest IB, Forrest IIA і Forrest IIB. Дефекти слизової із плоскою пігментованою плямою (Forrest IIC) або із чистою основою, вкритою фібрином (Forrest III), мають низький ризик повторної кровотечі (7-10% в першому випадку, і 3-5%

в другому випадку), тому ендоскопічний гемостаз в цих випадках не показаний, і, відповідно, не виконувався.

Серед методів ендоскопічної зупинки кровотечі найчастіше використовувалась ендоскопічна ін'єкційна терапія (адреналін 1:10000) у комбінації із методами ендоскопічного механічного гемостазу (ендоскопічне кліпування) або із методами ендоскопічного теплового гемостазу (монополярна коагуляція, біполярна коагуляція, лазерна коагуляція, аргоноплазмова коагуляція).

Серед загального числа пацієнтів групи дослідження (n=32), у 7 пацієнтів (22%) ендоскопічний гемостаз виявився неефективним. Ще у 5 пацієнтів (15,5%) після досягнення успішного ендоскопічного гемостазу було зафіксовано рецидив ШКК протягом 24-36 год. Тобто, у 12 (37,5%) пацієнтів, які становлять більш ніж третину від усіх пацієнтів групи дослідження із лейоміоми ШКТ, що ускладнились гострою ШКК, ендоскопічний гемостаз виявився неефективним або нестійким. Вони увійшли в першу клінічну підгрупу пацієнтів із нестабільною гемодинамікою та неефективним або нестійким ендоскопічним гемостазом. Детальна характеристика пацієнтів цієї клінічної підгрупи відображена у Додатку В-1. У 2 пацієнтів першої клінічної підгрупи лейоміоми знаходилися в дванадцятипалій кишці, в 1 пацієнта – в ділянці гастро – езофагального переходу, у 9 пацієнтів – у шлунку. Середній розмір лейоміоми цих пацієнтів був 6×4,6 см. У них всіх були діагностовані ендоскопічні ознаки кровотечі Forrest IA чи IB, тобто активної кровотечі, що триває. Середній показник шокового індексу Альговера був 1,1, середній бал за шкалою Rockall - 6. Єдиним методом передопераційної діагностики лейоміоми у цих пацієнтів була ЕГДС. Що стосується виду оперативних втручань, то 4 пацієнтам була виконана дистальна резекція шлунку за Більрот – II, 1 пацієнту – операція Осава – Гарлока, 5 пацієнтам – секторальна резекція шлунку, 2 пацієнтам із лейоміомами дванадцятипалої кишки - висічення новоутворення в межах здорових тканин. Усім пацієнтам оперативні втручання проводилися за життєвими показами, на висоті кровотечі, без

можливості проведення належної передопераційної діагностики. Така вимушена тактика лікування призвела до суттєвого збільшення об'єму оперативних втручань. Так, 5 пацієнтам із 12 довелося виконати великі резектуючі операції, що стало безпосередньою причиною збільшення тривалості і вартості лікування, а в післяопераційному періоді призвело до погіршення якості життя цих пацієнтів.

У 13 пацієнтів (40,6%), які мали ознаки нестабільної гемодинаміки на момент госпіталізації, вдалося досягти стійкого ендоскопічного гемостазу, після чого їм проводили медикаментозну та інфузійну терапію з метою корекції дефіцитів, спричинених ШКК, та з метою загоєння та відновлення слизової шлунку в місці виразкування. Вони увійшли в другу клінічну підгрупу пацієнтів із нестабільною гемодинамікою, але успішним і стійким ендоскопічним гемостазом. Детальна характеристика цих пацієнтів цієї підгрупи відображена у Додатку В-2. У всіх пацієнтів цієї групи лейоміоми знаходилися у шлунку. Середній розмір СЕН у пацієнтів цієї підгрупи був  $3,3 \times 2,6$  см, середній показник шокового індексу Альговера був – 0,9; середній бал за шкалою Rockall - 6. У 6 пацієнтів цієї підгрупи були діагностовані ендоскопічні ознаки кровотечі Forrest IA – IB, у 7 пацієнтів цієї підгрупи - Forrest IIА – IIВ. Після виписки зі стаціонару цим пацієнтам було рекомендовано виконання повторної ЕГДС через 21 добу з моменту виписки та проведення планової передопераційної діагностики, яка складалась із контрастної КТ, за можливості ЕУСТ, після чого виконувалось планове оперативного втручання з метою видалення СЕН ВВ ШКТ, яке стало причиною кровотечі. ККТ дала можливість підтвердити доброякісний характер новоутворення, точно визначити його розмір, форму, локалізацію, характер росту. При чому, такі КТ – ознаки, як гомогенна структура новоутворення та низький рівень контрастного підсилення, інтактність регіональних лімфатичних вузлів мають найвищу діагностичну цінність серед інших томографічних ознак для підтвердження доброякісного характеру новоутворення. Ендоскопічна ультрасонографія допомагала чітко

візуалізувати п'ятишарову структуру стінки порожнистого органу і максимально точно верифікувати вид підслизового новоутворення за ендосонографічними критеріями. Враховуючи дані ендосонографічного дослідження деяким пацієнтам вдалося зменшити об'єм оперативного втручання. Передопераційна діагностика у 7 пацієнтів складалася із повторної ЕГДС та ККТ, у 6 пацієнтів – із повторної ЕГДС, ЕУСГ та ККТ. Що стосується виду оперативних втручань, то 8 пацієнтам була виконана секторальна резекція шлунку, 4 пацієнтам - лапароскопічна секторальна резекція шлунку, 1 пацієнту – висічення СЕН шлунку в межах здорових тканин.

У решти 7 пацієнтів (21,9%) групи дослідження, у яких не спостерігалось порушень гемодинаміки на момент госпіталізації, під час виконання діагностичної ендоскопії також були діагностовано СЕН, які стали причиною ШКК. Ці пацієнти увійшли в третю клінічну підгрупу пацієнтів із стабільною гемодинамікою на момент госпіталізації та ефективним ендоскопічним гемостазом (якщо він виконувався). Детальна характеристика цих пацієнтів відображена у Додатку В-3. У 5 пацієнтів цієї підгрупи були виявлені ендоскопічні ознаки кровотечі Forrest ІА – ІВ, їм проводився ендоскопічний гемостаз, а у 2 пацієнтів були виявлені ендоскопічні ознаки кровотечі Forrest ІС, тому ці пацієнти не потребували виконання ендоскопічного гемостазу. Рецидивів ШКК після виконання ендоскопічного гемостазу у пацієнтів цієї підгрупи зафіксовано не було. Їм також проводили медикаментозну та інфузійну терапію з метою стабілізації загального стану та з метою загоєння ділянки виразкування слизової над СЕН. У всіх пацієнтів цієї підгрупи СЕН розміщувалися у шлунку. Середній розмір СЕН був  $2,2 \times 1,7$  см, середній показник шокового індексу Альговера був – 0,6; середній бал за шкалою Rockall - 3. Після виписки зі стаціонару цим пацієнтам проводили планову передопераційну діагностику, яка включала в себе повторну ЕГДС, контрастну КТ, а також за можливості ЕУСГ, після чого виконували планове оперативне втручання з метою видалення СЕН ВВ ШКТ, яке стало причиною кровотечі. Об'єм передопераційної діагностики у 3 пацієнтів складався із

повторної ЕГДС та ККТ, у 4 пацієнтів – із повторної ЕГДС, ЕУСГ та ККТ. Що стосується виду оперативних втручань, то 3 пацієнтам була виконана секторальна резекція шлунку, 3 пацієнтам - лапароскопічна секторальна резекція шлунку, 1 пацієнту – висічення СЕН шлунку в межах здорових тканин.

Після виконання оперативних втручань усім пацієнтам було проведено патогістологічне та імуногістохімічне дослідження з використанням панелі первинних антитіл таких імуногістохімічних маркерів, як SMA, Desmin, CD117, CD34, які дозволили підтвердити морфологічний діагноз лейоміоми порожнистого органу ШКТ та провести точну диференційну діагностику з іншими мезенхімальними підслизовими новоутвореннями ШКТ.

У всіх трьох підгрупах пацієнтів з ускладненими кровотечею лейоміомами ВВ ШКТ були діагностовані такі патоморфологічні підтипи лейоміоми, як клітинна лейоміома, епітелоїдна лейоміома та ангіолейоміома. Звичайної лейоміоми не було діагностовано у жодного пацієнта групи дослідження. Розмір лейоміоми детермінується рівнями експресії таких імуногістохімічних маркерів, як KI-67 та CD31.

Ангіолейоміома була діагностована лише у 3 пацієнтів (9,4%) із 32 пацієнтів (100%) групи дослідження. Ці пацієнти входили в клінічну підгрупу пацієнтів із нестабільною гемодинамікою на момент госпіталізації та неефективним ендоскопічним гемостазом. Вони мали найбільший розмір лейоміом (середній розмір ангіолейоміоми – 8,7×7 см) серед інших пацієнтів групи дослідження, у них були найвищі показники: шокового індексу Альговера (1,2 – 1,3), який відображає важкість ШШК, і які відповідали II ступеню геморагічного шоку; під час виконання ендоскопічного дослідження у них була діагностована активна струминна кровотеча (Forrest IA); також у них були найвищі бали за шкалою Rockall (8-9 балів), що відповідали ймовірності рецидиву ШКК 43,8%, а також ризику ймовірної смерті внаслідок ШКК  $\geq 41.1\%$ . Усім пацієнтам із ангіолейоміомою виконали дистальну резекцію шлунку за Більрот-II. За результатами імуногістохімічного

дослідження пацієнти з ангіолейоміомою мали найвищий рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31 150-160 УООЩ, а також найвищий індекс проліферації, який у них в середньому становив 3,1%. За рахунок хорошої васкуляризації та проліферативної активності ангіолейоміома здатна досягати великих розмірів. Крім того, за рахунок найвищого рівня експресії CD31, ангіолейоміома мала найкраще розвинене мікроциркуляторне русло серед інших морфологічних підтипів лейоміоми, яке складалось із великої кількості артеріол і венул, в яких відсутній м'язовий шар і, відповідно, відсутній судинний компонент гемостазу.

Вище зазначені клінічні та імуногістохімічні дані свідчать про те, що за рахунок великого розміру і відсутності судинного компонента гемостазу, саме у пацієнтів із ангіолейоміомою була діагностована найінтенсивніша ШКК, яка значно порушувала загальний стан пацієнта, не піддавалась зупинці за допомогою ендоскопічного гемостазу, і в результаті призвела до виконання великого резектуючого оперативного втручання на висоті кровотечі.

Клітинна лейоміома була діагностована у 20 пацієнтів (62,5%) із 32 пацієнтів (100%) групи дослідження у всіх трьох клінічних підгрупах. Середній розмір клітинної лейоміоми становив 3,9×3 см (найменший розмір - 2×1,8 см; найбільший - 6×6 см). Середній показник шокового індексу Альговера становив 0,9, що відповідає I ступеню геморагічного шоку (найменший показник – 0,6; найбільший показник – 1,1). На момент виконання ендоскопічного дослідження у 12 пацієнтів (60%) з клітинною лейоміомою була діагностована активна кровотеча (Forrest IA - IB), а у 8 пацієнтів (40%) – кровотеча, що зупинилася (Forrest IIA - IIC). Середній бал за шкалою Rockall був 5, що відповідає ймовірності рецидиву ШКК 24,1%, а також відповідає ризику ймовірної смерті внаслідок ШКК 10,8%. За результатами імуногістохімічного дослідження, у пацієнтів з клітинною лейоміомою середній рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31 був 105 УООЩ, а середній індекс проліферації KI-67 становив 2,4%.

Вище наведені показники свідчать про те, що клітинна лейоміома теж

може досягати великих розмірів за рахунок достатнього рівня проліферації і ставати причиною виникнення ШКК. Але у пацієнтів із клітинною лейоміомою, на відміну від пацієнтів із ангіолойоміомою, інтенсивність ШКК була нижча, що пов'язано із значно нижчим рівнем васкуляризації пухлини. На це вказує нижчий середньостатистичний показник шокового індексу Альговера у пацієнтів із клітинною лейоміомою. Крім того, під час виконання діагностичної ендоскопії у були як пацієнти із ендоскопічними ознаками кровотечі, що триває (Forrest I), так і пацієнти із ендоскопічними ознаками кровотечі, що зупинилась (Forrest II). Також у пацієнтів із клітинною лейоміомою нижча ймовірність рецидиву ШКК та нижчий ризик ймовірної смерті внаслідок ШКК (за шкалою Rockall). Описані вище клінічні дані підтверджуються результатами ІГХ дослідження, які, в свою чергу, вказують на нижчий середньостатистичний рівні експресії імуногістохімічного маркера KI-67, та значно нижчий рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31, який безпосередньо відповідає за ступінь васкуляризації новоутворення.

Епітелоїдна лейоміома була діагностована у 9 пацієнтів (28%) із 32 пацієнтів (100%) групи дослідження у всіх трьох клінічних підгрупах. Середній розмір епітелоїдної лейоміоми складав  $3 \times 2,2$  см (найменший розмір –  $1,5 \times 1,5$  см; найбільший -  $4,5 \times 4$  см). Середній показник шокового індексу Альговера становив 0,8 що відповідає I ступеню геморагічного шоку (найменший показник – 0,6; найбільший показник – 1,1). На момент виконання ендоскопічного дослідження у 3 пацієнтів (33%) з клітинною лейоміомою була діагностована активна кровотеча (Forrest IA - IB), а у 6 пацієнтів (67%) – кровотеча, що зупинилася (Forrest IIA - IIC). Середній бал за шкалою Rockall був 5, що відповідає ймовірності рецидиву ШКК 24,1%, а також ризику ймовірної смерті внаслідок ШКК 10,8%. За результатами імуногістохімічного дослідження, у пацієнтів з епітелоїдною лейоміомою середній рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31 був 77 УООЩ, а середній індекс проліферації KI-67 становив 1,8%. Отже, епітелоїдна лейоміома мала найменший середній розмір серед інших морфологічних підтипів лейоміом



ШКТ, що ускладнились кровотечею. Причиною і підтвердженням цього стали найнижчі показники експресії таких ІГХ маркерів, як CD31 та KI-67. Під час виконання ендоскопічного дослідження у більшості пацієнтів із епітелоїдною лейоміомою було діагностовано ендоскопічні ознаки кровотечі, що зупинилась (Forrest ІІА – ІІС). Однак, клінічно не було різниці між пацієнтами із клітинною лейоміомою та пацієнтами із епітелоїдною лейоміомою. Пацієнти із цими двома патоморфологічними підтипами лейоміоми мали співставну важкість ШКК згідно клінічних шкал оцінки (середньостатистичних значень шокового індексу Альговера та балів за шкалою Rockall).

Підсумовуючи результати лікування пацієнтів із ускладненими кровотечею лейоміомами ВВ ШКТ варто виділити наступне. Лейоміоми ШКТ можуть стати причиною масивної клінічно вираженої ШКК. Внаслідок високої інтенсивності ШКК, у більш ніж третини хворих групи дослідження (37,25%), які під час госпіталізації мали найвищий індекс Альговера і набрали найвищі бали за шкалою Rockall, ендоскопічний гемостаз був нерезультативний, а єдиним можливим способом зупинки кровотечі було виконання великого резектуючого оперативного втручання.

Ефективний ендоскопічний гемостаз, якого вдалося досягти у решти пацієнтів групи дослідження (62,75%), дав можливість отримати час для повноцінної підготовки хворого до планового оперативного втручання. Під час передопераційної діагностики перевага віддавалась неінвазивним методам, до яких відносяться повторна ЕГДС, ККТ та ЕУСГ. Найкращий діагностичний результат показала комбінація цих трьох методів, яка дала можливість максимально точно верифікувати етіологію СЕН і завдяки цьому скоротити об'єм оперативного втручання.

Вибір методу оперативного втручання та його об'єму здійснювався індивідуально по відношенню до кожного пацієнта, але із врахуванням таких ключових характеристик лейоміоми, як її розмір, локалізація та характер росту, а також таких клінічних параметрів пацієнта, як стан гемодинаміки на

момент госпіталізації та ефективність ендоскопічного гемостазу. Найбільші за об'ємом оперативні втручання були виконані у пацієнтів із великим розміром лейоміоми, нестабільною гемодинамікою на момент госпіталізації, та неефективним або нестабільним ендоскопічним гемостазом. Тобто, клінічно встановлено прямий кореляційний зв'язок між розміром новоутворення та важкістю ШКК.

Можна стверджувати, що ангиолейоміома є найнебезпечнішим патоморфологічним підвидом лейоміоми, оскільки характеризується найбільшим розміром і відсутністю судинного компонента гемостазу, тому клінічно проявляється найважчою ШКК. Важкість ШКК у пацієнтів із клітинною та епітелоїдною підтипами лейоміоми порівняно менша, але достатня для суттєвого порушення стану хворого.

Надзвичайно важливо якомога раніше, ще до моменту виникнення ускладнень, діагностувати і лікувати пацієнтів із лейоміомами ШКТ, не зважаючи на доброякісний характер цього виду новоутворень.

#### **4.2. Діагностично – лікувальна стратегія у групі хворих з неускладненими лейоміомами ШКТ**

У цьому підрозділі відображені особливості діагностики та можливі варіанти лікування неускладнених лейоміом стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки. Отримані дані були взяті за основу при створенні діагностично-лікувального алгоритму, який допоможе оптимізувати тактику ведення хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ. Цей алгоритм є синтезом власного досвіду та актуальних світових рекомендацій таких організацій, як ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) – Європейська асоціація шлунково – кишкової ендоскопії, ESMO (European Society for Medical Oncology) - Європейське товариство медичної онкології, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) - Національна загальна онкологічна мережа США, JGCA (Japanese Gastric Cancer Association), CSCO (Chinese Society of Clinical Oncology).

У схематичному зображенні алгоритму (Додаток В-5) суцільні лінії відображають стандартні підходи (main methods) до діагностики та лікування СЕП. Тоді як пунктирні лінії вказують на ймовірні або додаткові підходи (optional methods). Після подальших досліджень такі додаткові підходи можуть бути замінені більш ґрунтовними рекомендаціями по мірі того, як будуть накопичуватися результати нових досліджень, які можуть підтверджувати їхню користь або спростовувати.

У період з 2013 року по 2022 рік було відібрано 36 пацієнтів, яким було виконано оперативне втручання з приводу неускладнених лейоміоми верхніх відділів ШКТ. Усі пацієнти проходили оперативне лікування ВОКЛ ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця) та у Харківському науково – дослідному інституті загальної та невідкладної хірургії НАМН України (м. Харків) у відділеннях абдомінальної хірургії та оперативної ендоскопії. Середній вік пацієнтів становив 50 років, віковий діапазон коливався в межах від 24 до 68 років. Серед них було 14 (39%) чоловіків і 22 (61%) жінки.

Лікування хворих із лейоміомами верхніх відділів ШКТ починається з етапу їх первинної діагностики і закінчується на етапі встановлення етіології новоутворення.

ESGE, ESMO, NCCN, JGCA, CSCO вважають ЕГДС основним скринінговим методом для виявлення СЕН і одним із основних методів їх первинної діагностики. Така тенденція спостерігалась також у пацієнтів групи порівняння, оскільки для усіх 36 пацієнтів ЕГДС була методом первинної діагностики лейоміоми порожнистого органу. У 18(50%) пацієнтів лейоміоми ВВ ШКТ були безсимптомними і діагностовані випадково, внаслідок виконання рутинного ендоскопічного дослідження, а у 18 (50%) пацієнтів дане обстеження було виконано за направленням лікуючого лікаря внаслідок симптомів, про які повідомляв пацієнт. Найчастішими такими симптомами були: періодична або стійка дисфагія, періодичний чи постійний біль в епігастрії або за грудиною, печія, погіршення апетиту, відчуття важкості та дискомфорту в епігастрії.

Відсутність симптомів у частини хворих із вперше діагностованими лейоміомами ШКТ, ймовірно, може бути пов'язана із неушкодженою слизовою оболонкою, що вкриває новоутворення. Також відсутність симптомів пов'язана із розміром лейоміоми: якщо новоутворення не досягло певного розміру, який би перешкоджав проходженню їжі через просвіт ШКТ на різних його ділянках, або викликав симптоми стиснення сусідніх органів, така лейоміома може перебігати безсимптомно.

За результатами виконаної ЕГДС, крім наявності субепітеліального новоутворення верхнього відділу ШКТ, у 29 пацієнтів були діагностовані різні супутні гастроентерологічні патології, такі як хронічний ерозивний/атрофічний/еритематозний гастрит, гастроезофагіт, недостатність кардії, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, грижа стравохідного отвору діафрагми, дуодено – гастральний рефлюкс, еритематозна гастропатія, поліпи шлунку. Це наводить нас на думку, що не у всіх випадках скарги пацієнтів були пов'язані саме з лейоміомою ШКТ. Можна зробити висновок, що пацієнти, які мають лейоміому ШКТ, часто не здогадуються про це до того моменту, поки її випадково не буде діагностовано за допомогою ЕГДС, чи іншого діагностичного дослідження, або до моменту виникнення ускладнень. Отримані дані також підтверджують діагностичну цінність ЕГДС, як методу скринінгової діагностики.

Іншими методами первинної діагностики для лейоміоми ШКТ можуть бути контрастна комп'ютерна томографія (ККТ), контрастна барієва рентгенографія, але вони не можуть бути методами скринінгової діагностики, оскільки або рідко використовуються, є малоінформативними і втрачають свою актуальність, як контрастна рентгенографія, або є технічно складними, високоспецифічними і потребують спеціальних показів для використання, як комп'ютерна томографія.

На етапі первинної діагностики оцінюються такі параметри лейоміоми, як її розмір, локалізація та характер росту. Найважливішим із цих параметрів є розмір лейоміоми.

За даними ESMO, розмір СЕН більше 2 см тісно пов'язаний із високим ризиком злоякісної трансформації та/або з високою ймовірністю ускладнень. І навпаки, безсимптомні СЕН, розмір яких менше 2 см, зазвичай асоціюються із низьким ризиком малігнізації та ускладнень. Відповідно, тактика лікування потенційно доброякісних і потенційно злоякісних новоутворень буде відрізнятися. Також від розміру новоутворення залежить і те, які методи ми зможемо використати для подальшого спостереження за вперше виявленим новоутворенням та/або для подальшої передопераційної діагностики. Вибір методу і об'єму оперативного втручання теж тісно пов'язаний із розміром.

Серед пацієнтів групи порівняння у 26 (72%) розмір лейоміоми був < 2 см, а у 10 (28%) пацієнтів розмір лейоміоми був  $\geq 2$  см. Тобто переважна більшість неускладнених лейоміом характеризувалася невеликим розміром (< 2 см).

Що стосується локалізації, то у 23 пацієнтів (63,8%) неускладнені лейоміоми ШКТ розташовувалась у стравоході, а у 13 пацієнтів (36,2%) - у шлунку. На етапі первинної діагностики локалізація новоутворення відіграє важливе значення. Оскільки, згідно даних статистичних досліджень, лейоміоми найчастіше локалізуються саме в стравоході, і вже в меншій мірі - у шлунку, а ще рідше – в тонкому та товстому кишечнику. Тому, коли під час ендоскопічної діагностики візуалізується потенційно доброякісне СЕН стравоходу, спираючись на дані статистики, ми можемо в першу чергу підозрювати лейоміому. А от у шлунку варто частіше підозрювати ШКСП. Саме тому СЕН шлунку потребують прицільнішої діагностики та диференційної діагностики.

Лейоміоми меншого розміру знаходилися переважно у стравоході, а лейоміоми більшого розміру – у шлунку. Так, серед 26 пацієнтів із розміром новоутворення < 2 см, лейоміоми стравоходу були діагностовані у 20 пацієнтів (77%), лейоміоми шлунку у 6 (33%) пацієнтів. Серед 10 пацієнтів із розміром новоутворення  $\geq 2$  см, лейоміоми шлунку були діагностовані у 7 пацієнтів (70%), лейоміоми стравоходу - у 3 пацієнтів (30%).

Якщо говорити про характер росту новоутворення, то серед 36 хворих групи порівняння переважна більшість лейоміом ШКТ – у 31 пацієнта (86%) - характеризувалась ендофітним характером росту. У 3 пацієнтів (8,3%) були діагностовані лейоміоми з екзофітним характером росту, і ще у 2 пацієнтів (5,6%) - лейоміоми з інтрамуральним характером росту. Такий розподіл за характером росту новоутворення в даній групі пацієнтів пов'язаний з тим, що для всіх пацієнтів методом первинної діагностики була ЕГДС. Тому, в першу чергу діагностувалися ті новоутворення, які росли в просвіт порожнистого органу. Особливо, якщо новоутворення невеликого розміру (розмір < 2 см). Лейоміоми з екзофітним характером росту були діагностовані за допомогою ЕГДС лише тоді, коли їх розмір становив більше 2 см, що опосередковано спричинювало деформацію просвіту ШКТ. Лейоміоми з інтрамуральним характером росту також були діагностовані лише тоді, коли досягнули розміру 2 см і більше та спричинювали звуження та/або деформацію порожнистого органу. Тому характер росту лейоміоми ШКТ також впливає на ефективність їх ранньої діагностики.

Після етапу первинної діагностики, настає етап вибору стратегії лікування. У пацієнтів із лейоміомами ШКТ може використовуватись як пасивна так і активна стратегія лікування. Пасивну стратегію лікування ми можемо обрати лише тоді, коли на момент первинної діагностики лейоміома ШКТ є безсимптомною, слизова над новоутворенням не змінена, і критерії ризику малігнізації відсутні. Пасивна стратегія передбачає періодичне та регулярне спостереження за новоутворенням без виконання оперативного втручання до моменту реєстрації так званих «червоних прапорців», до яких належать:

- швидке збільшення новоутворення в розмірах між періодами спостереження;
- перехід новоутворення із безсимптомного в симптоматичне;
- наявність критеріїв ризику за результатами виконаних досліджень, що характерні для потенційно злоякісного новоутворення.

Активна стратегія лікування передбачає виконання оперативного втручання після детальної передопераційної діагностики.

Раніше пасивна стратегія лікування була єдиною, рекомендованою для безсимптомних СЕН < 2 см з низьким ризиком злоякісної трансформації. Тоді оцінку новоутворення в динаміці рекомендували проводити із використанням таких методів діагностики, як ЕГДС та ЕУСГ. При цьому, частота повторних спостережень залежить від розміру новоутворення. Для СЕН < 1 см повторна ЕГДС та ЕУСГ має виконуватись через 3-6 місяців, а далі з інтервалом у 2-3 роки. Для СЕН від 1 до 2 см повторна ЕГДС та ЕУСГ має виконуватись через 3-6 місяців, а далі з інтервалом у 1-2 роки. Якщо на якомусь етапі застосування пасивної стратегії лікування реєструються «червоні прапорці», характерні для цих діагностичних методів, потрібно якнайшвидше переходити до активної стратегії лікування.

Але згідно оновлених рекомендацій ESGE, як активна, так і пасивна стратегії є рівнозначними у застосуванні для лейоміом < 2 см, оскільки на даний момент немає безпосередніх досліджень, які б порівнювали тактику спостереження за СЕН з подальшим їх видаленням і тактику ранньої діагностичної резекції СЕН не встановленої гістологічної природи з подальшим спостереженням лише за показами. Можливість виконання оперативного втручання в цьому випадку дозволяє «обійти» зазвичай низький комплаєнс пацієнтів до тактики довготривалого спостереження, а також зменшити вартість лікування лейоміоми, як виду СЕН, в цілому.

Для лейоміом  $\geq 2$  см пріоритетною вважається активна стратегія лікування, оскільки, за даними ESMO, СЕН такого розміру можуть мати потенційно високий ризик малігнізації, асоціюються з високою вірогідністю інтенсивного росту, і можуть призвести до виникнення ускладнень. При використанні активної стратегії діагностика вперше виявленого новоутворення буде направлена на його детальну передопераційну характеристику, що допоможе обрати оптимальний метод оперативного втручання. Найкращим базовим передопераційним діагностичним

комплексом в цьому випадку все ще залишається ЕГДС із ЕУСГ. Але, враховуючи розмір, такі СЕН потребують детальної диференційної діагностики. Тому для них досить обґрунтованим буде використання ККТ або МРТ в якості методів передопераційної діагностики.

Пасивна стратегія для лейоміом розміром  $\geq 2$  см теж може використовуватись, за умови, що на момент первинної діагностики лейоміома буде безсимптомною, слизова над новоутворенням буде не зміненою, і критерії ризику малігнізації за результатами ЕУСГ та ККТ будуть відсутні.

Також оцінка лейоміом  $\geq 2$  см в динаміці може проводитися лише із використанням ЕУСГ. ЕГДС, як єдиний діагностичний метод спостереження в динаміці, для лейоміом цього розміру не може використовуватися. Крім того, скорочуються проміжки між повторними обстеженнями: після первинної діагностики СЕН, наступний комплекс ЕГДС та ЕУСГ має проводитися через 3-6 місяців, а далі кожні 6-12 місяців. І, звичайно, в процесі динамічного спостереження мають бути відсутні «червоні прапорці». JGCA вважає, що коли обирається пасивна стратегія лікування для новоутворень  $\geq 2$  см, виконання ЕГДС у комбінації із ЕУСГ недостатньо, і ТБ під контролем ЕУСГ має виконуватися в обов'язковому порядку для точної верифікації новоутворення.

Коли обирається пасивна стратегія лікування, додатковими методами діагностики при спостереженні за СЕН  $\geq 2$  см можуть бути контрастна комп'ютерна томографія (ККТ), позитронна – емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ), магнітно – резонансна комп'ютерна томографія (МРТ).

З ряду причин, ми віддаємо перевагу активній тактиці лікування пацієнтів із лейоміомами ВВ ШКТ різного розміру. По - перше: оперативне втручання варто розглядати, навіть якщо пухлина безсимптомна і невеликого розміру, оскільки воно є єдиним кінцевим методом лікування, а по мірі росту новоутворення оперативне лікування стає складнішим (особливо для новоутворень, які локалізуються у анатомічно складних ділянках, таких як гастро – езофагальний перехід, препілоричний та пілоричний відділи шлунку,



стравохід) і частота післяопераційних ускладнень в таких випадках збільшується. По – друге: на етапі діагностики диференційний діагноз для СЕН може бути встановлений невірно, і ми таким чином можемо пропустити потенційно злоякісні новоутворення. По – третє: відомо, що коли застосовується стратегія довготривалого спостереження, пацієнти з СЕН мають тенденцію «зникати» після кількох раундів спостережень через низький комплаєнс до такої тактики. Крім того, є певна група пацієнтів, які з самого початку віддають перевагу одномоментному оперативному втручанню перед довготривалими повторними спостереженнями. По – четверте, виконання одномоментної операції є економічно більш вигідним як для пацієнта, та і для медичного закладу, у порівнянні із повторними довготривалими спостереженнями з використанням езофагогастродуоденоскопії, ендоскопічної ультрасонографії та діагностичної біопсії.

Під час проведення передопераційної діагностики, пацієнтам групи порівняння виконувались такі дослідження, як повторна ЕГДС, ЕУСГ, ККТ та ТБ під контролем ЕУСГ. Об'єм передопераційної діагностики для лейоміом < 2 см, та для лейоміом  $\geq 2$  см відрізнявся.

Так, для невеликих новоутворень (< 2 см) передопераційна діагностика в першу чергу має бути направлена на встановлення шару їх походження, оскільки цей фактор відіграє важливу роль у виборі способу ендоскопічної резекції. Для цього найкраще використовувати ЕУСГ, яка є найбільш чутливим методом візуалізації для різних СЕН, і допомагає віддиференціювати інтралюмінальні новоутворення від екстралюмінальної компресії, максимально точно провести диференційну діагностику різних видів СЕН, а також встановити шар походження новоутворення. У 2018 році Європейське товариство медичної онкології (ESMO) запропонувало використовувати ЕУСГ як стандартний метод діагностики та подальшого спостереження за СЕН різних розмірів. ESGE вважає ЕУСГ найкращим інструментом для характеристики таких ознак новоутворення, як розмір, локалізація, шар походження, ехогенність, форма, а також для

диференціювання підслизових новоутворень від зовнішнього стиснення порожнистого органу та від варикозно розширених вен ШКТ. Під час виконання ЕУСГ можуть реєструватися такі критерії ризику потенційно злоякісного новоутворення, які є сигналом переходу до активної стратегії лікування СЕН:

- неоднорідна ехоструктура;
- гіперехогенні включення;
- нерівність країв новоутворення;
- наявність крайового просвітлення;
- збільшені регіональні лімфатичні вузли.

ЕГДС може бути використана як єдиний субоптимальний метод передопераційної діагностики тільки в тих випадках, коли виконання ЕУСГ з різних причин є не можливим, і коли лейоміома невеликого розміру (близько 1 см), з ендofітним характером росту, при цьому ЕР має виконувати досвідчений хірург - ендоскопіст, який в разі необхідності зможе змінити метод ендоскопічної резекції залежно від інтраопераційної ситуації.

Серед 26 пацієнтів групи порівняння, що мали розмір лейоміоми < 2 см, у 15 (58%) пацієнтів, середній розмір лейоміоми яких складав 12×10 мм, повторна ЕГДС стала єдиним методом передопераційної діагностики, після виконання якої відразу ж проводилася ЕР новоутворення. Для решти, 11(42%) пацієнтів, середній розмір лейоміоми яких складав 15×13 мм, передопераційна діагностика проводилася за допомогою комплексного виконання ЕГДС та ЕУСГ, після чого виконувалася ЕР новоутворення.

Комп'ютерна томографія має низьку чутливість для новоутворень < 2 см, та низьку специфічність для доброякісних СЕН, а також не дозволяє точно визначити шар походження СЕН, тому вона не використовувалась для діагностики невеликого розміру. Виконання ТБ під контролем ЕУСГ для діагностики лейоміом < 2 см теж не показано, оскільки ймовірність відбору адекватних діагностичних зразків для невеликих лейоміом досить низька, а метод діагностики дороговартісний, потребує досвідченого медичного

персоналу і спеціального обладнання. Якщо потрібно встановити етіологію такого невеликого новоутворення, то перевага надається так званій МІАВ – біопсії, і тоді методом вибору є ESD, яка одночасно є варіантом МІАВ – біопсії та видом ЕР.

Серед 10 пацієнтів із розміром лейоміоми  $\geq 2$  см, у 5 (50%) пацієнтів передопераційна діагностика проводилася методами ЕГДС та ККТ, а у інших 5 пацієнтів (50%) - методами ЕГДС та ЕУСГ, серед яких 4 пацієнтам також було виконано ТБ.

Виконання ККТ разом із ЕГДС проводилося у пацієнтів, у яких лейоміома мала розмір більше 2 см, розташовувалась в шлунку, і була підозра за результатами попередньої ЕГДС, що новоутворення може бути потенційно злоякісним. Враховуючи, що ККТ на даний момент широко використовується у повсякденній клінічній практиці, а також те, що цей метод характеризується меншою інвазивністю, ніж ЕУСГ, і ширшою доступністю в Україні для лікаря і пацієнта, її можна успішно використовувати для діагностики та диференційної діагностики лейоміом  $\geq 2$  см, коли з різних причин немає можливості виконати ЕУСГ, і є переважаюча підозра, що СЕН може бути потенційно злоякісним. В такому випадку ККТ допомагає визначити межі локального поширення новоутворення, встановити наявність інвазії в сусідні органи, оцінити стан регіональних лімфатичних вузлів та виявити можливе метастазування. Виконання ККТ для пацієнтів групи порівняння допомогло підтвердити доброякісний характер СЕН та спланувати оптимальний об'єм оперативного втручання. Ще одному пацієнту передопераційне обстеження в об'ємі ЕГДС та ЕУСГ допомогло віддиференціювати лейоміому н\3 стравоходу з інтрамуральним характером росту від інших СЕН, встановити шар походження новоутворення, і обрати оптимальний вид ЕР на противагу лапароскопічній резекції ділянки гастро-езофагального переходу з накладенням езофаго-гастро анастомозу. Решті 4 пацієнтам, у яких після проведення передопераційної діагностики методами ЕГДС та ЕУСГ все ще була підозра, що СЕН може бути потенційно злоякісним, проводилось

виконання ТБ, яка допомогла обрати методом оперативного втручання ЕР замість лапароскопічної резекції (ЛР) 1-му пацієнту із лейоміомою препілоричного відділу шлунку та ЕР замість торакокопічної резекції (ТР) 2-м пацієнтам із лейоміомами нижньої третини стравоходу, тим самим зменшивши об'єм оперативного втручання.

Серед 26 пацієнтів із розміром лейоміоми < 2 см, у 14 (54%) пацієнтів лейоміоми походили із власної м'язової стінки порожнистого органу, а у 12 (46%) пацієнтів – із м'язової пластинки слизової оболонки. Серед 10 пацієнтів із розміром лейоміоми  $\geq 2$  см, у всіх пацієнтів лейоміоми походили із власної м'язової стінки порожнистого органу. Шар походження лейоміоми встановлювався під час виконання ЕУСГ, а пацієнтам, у яких цей метод дослідження не виконувався, - після виконання оперативного втручання.

Як вже зазначалось раніше, на вибір методу оперативного втручання впливають розмір, локалізація, характер його росту та шар походження новоутворення, кінцевою метою якого є повна макроскопічна резекція новоутворення. Цього можливо досягти за допомогою ендоскопічної резекції, лапароскопічної/торакокопічної резекції та, в деяких випадках, хірургічної резекції.

Ендоскопічна резекція (ЕР) є методом вибору для СЕН  $\leq 35$  мм із ендофітним та інтрамуральним характером росту, особливо коли пухлина розміщується у анатомічно складних для лапароскопічної та торакокопічної резекції ділянках. Лапароскопічна / торакокопічна резекція вважаються менш інвазивними у порівнянні із хірургічною резекцією, але мають такі ж самі онкологічні наслідки. Різновидами лапароскопічної резекції є лапароскопічна проксимальна/дистальна резекція шлунку, клиновидна лапароскопічна резекція та лапароскопічна енуклеація новоутворення. Показаннями до лапароскопічної резекції є лейоміома менше 10 см в діаметрі, із екзофітним або інтрамуральним характером росту, розташована у анатомічно сприятливих місцях, таких, як велика кривизна шлунку, передня стінка шлунку, дно шлунку. Різновидами торакокопічної резекції є резекція

стравоходу та торакоскопична енуклеація новоутворення. Показаннями до торакоскопичної резекції є лейоміома стравоходу менше 10 см в діаметрі із екзофітним або інтрамуральним характером росту. Хірургічну резекцію рекомендується використовувати для новоутворень більше 10 см в діаметрі, особливо, якщо є підозра, що новоутворення злоякісне.

У всіх пацієнтів із неускладненими лейоміомами ВВ ШКТ оперативні втручання виконувались методами ендоскопічної резекції (ЕР) та лапароскопічної резекції. Перевага віддавалась саме ЕР (30 пацієнтів із 36 пацієнтів групи порівняння).

У порівнянні із відкритими хірургічними та лапароскопічними/торакоскопичними втручаннями, ЕР має значні переваги не тільки з точки зору часу операції, післяопераційного відновлення, а і вартості хірургічного лікування. Також вона допомагає зберегти більшість анатомічних структур стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, що в свою чергу забезпечує підтримання нормальної фізіології травлення і забезпечує кращу якість життя пацієнта. Широко відомі такі методи ендоскопічної резекції, як ендоскопічна слизова резекція - EMR (Endoscopic Mucosal Resection) та ендоскопічна підслизова десекція - ESD (Endoscopic Submucosal Resection).

EMR характеризується високою технічною ефективністю і високим рівнем резекції R0 (90 - 96%) для новоутворень  $\leq 20$  мм в діаметрі, які розміщуються не нижче підслизового шару. Якщо новоутворення відповідає таким критеріям, то EMR має бути методом вибору, зважаючи на її широку доступність, меншу складність, коротший час виконання процедури і її нижчу вартість. У випадку, коли EMR не може бути використана, перевага надається ESD.

ESD має порівняно вищий рівень резекції en block (від 89% до 100%) з краєм резекції R0 (від 74% до 93%), ніж EMR, і може навіть використовуватись для новоутворень, які походять із верхніх шарів м'язової стінки порожнистого органу та мають ендофітний характер росту. Раніше вважалося, що видалення

СЕН, які тісно пов'язані із власним м'язовим шаром за допомогою ESD є ризикованим кроком, оскільки існує висока ймовірність виникнення перфорації, інтраопераційної кровотечі або абдомінальної інфекції. Однак, ESD залишаються неоптимальним методом ендоскопічної резекції для тих СЕН, які походять із власного м'язового шару стінки порожнистого органу.

Найкращим оперативним втручанням в цьому випадку є ендоскопічна резекція на всю товщу стінки (Endoscopic Full Thickness Resection - EFTR). З моменту впровадження EFTR було розроблено численні методики її виконання. До них належать ендоскопічна підслизова екскавація (Endoscopic submucosal excavation – ESE), відкрита ендоскопічна резекція на всю товщу (Exposed endoscopic full-thickness resection - eEFTR), закрита ендоскопічна резекція на всю товщу (Non - exposed EFTR), підслизова тунельна ендоскопічна резекція (Submucosal tunneling with endoscopic resection - STER).

ESE як вид EFTR є доповненням до таких методів ЕР, як EMR та ESD, при цьому частота резекції R0 коливається від 90 до 99%. Кілька ретроспективних нерандомізованих досліджень показали однакову ефективність ESE і STER для СЕН  $\leq 15$  мм, і довели, що 95,6% малих СЕН стравоходу і шлунку, що походять з власного м'язового шару, можуть бути успішно видалені з негативними краями резекції за допомогою ESE. До недоліків ESE відносять високу ймовірність перфорації, яка, за даними деяких авторів може сягати 13%. Однак, перфорації під час виконання ESE частіше асоціюються із ШКСП та шванномами, оскільки ці пухлини щільно прилягають до навколишніх тканин. Крім того, при локалізації новоутворення в ділянці дна шлунку ймовірність виникнення перфорації теж може зростати.

Лапароскопічна резекція в наш час теж широко використовується для хірургічного лікування СЕН. Вибір методів лапароскопічної резекції повинен здійснюватися відповідно до таких особливостей пухлини, як її розмір, локалізація, відстань між межами пухлини та лінією стравоходу чи пілоруса, характером росту новоутворення, наявністю виразкування слизової над новоутворенням чи наявністю післявиразкового рубця, досвідом хірурга.

Найпоширенішим видом лапароскопічної резекції є клиновидна резекція (ЛКР), яка набула популярності через її меншу інвазивність у порівнянні із аналогічним відкритим оперативним втручанням, а також через її онкологічну обґрунтованість та онкологічну безпечність для потенційно злякисних новоутворень (досягнення чистоти резекції новоутворення R0 та зведення до мінімуму можливості пошкодження новоутворення та інсемінації очеревини). Велика кривизна шлунку, дно шлунку та його передня стінка є найбільш сприятливими місцями для ЛКР. Коли новоутворення розташовується на задній стінці шлунку, інтраопераційна ендоскопія допомагає точно локалізувати новоутворення, обрати адекватні межі резекції та скоротити час операції. Однак, коли новоутворення розташовується в ділянці гастро – езофагального переходу або в ділянці пілоричного відділу шлунку, ЛКР може бути небезпечною через можливість стенозу входу чи виходу зі шлунку, а також через загрозу неспроможності анастомозу внаслідок сильного натягу тканин. Крім місця розташування СЕН, велике значення має також характер росту новоутворення та його розмір. Пухлини, які ростуть інтрамурально, важче видаляти за допомогою ЛКР, оскільки такий вид резекції забирає велику частину тканин шлунку. Аналогічна проблема виникає і тоді, коли СЕН великого розміру. В таких випадках сильний натяг тканин в ділянці анастомозу може призвести до його неспроможності. Тоді для не ускладнених підслизових доброякісних новоутворень шлунку з екзофітним характером росту операцією вибору може стати лапароскопічна енуклеація новоутворення (ЛЕН), яка допоможе уникнути надмірної резекції стінки і максимально зберегти анатомічний вигляд шлунка.

У 26 пацієнтів із розміром лейоміоми < 2 см оперативне втручання виконувалось такими методами ендоскопічної резекції, як: ендоскопічна слизова резекція (EMR) – у 9 (35%) пацієнтів, ендоскопічна підслизова десекція (ESD) – у 9 (35%) пацієнтів, ендоскопічна підслизова екскавація (ESE) – у 8 (31%) пацієнтів. У 3 (11,5 %) пацієнтів із розміром лейоміоми < 2 см мікроскопічний край резекції був R1 замість бажаного R0. Це було

пов'язано з тим, що у цих пацієнтів єдиним методом передопераційної діагностики була лише ЕГДС, без виконання ЕУСГ. Таким чином, шар походження новоутворення на доопераційному етапі не було встановлено. І попри те, що лейоміоми цих пацієнтів походили із власного м'язового шару порожнистого органу, оперативне втручання їм виконували методом ESD. Цей вид ендоскопічної резекції є неоптимальним для новоутворень, які локалізуються нижче підслизового шару. У решти 23 (88,5%) пацієнтів першої підгрупи мікроскопічний край резекції був R0.

Оперативне втручання для 10 пацієнтів другої підгрупи проводилося методами ендоскопічної підслизової екскавації (ESE) - у 4 (40%) пацієнтів та лапароскопічної резекції (LWR) ще у 6 (60%) пацієнтів. Мікроскопічний край резекції у всіх 10 пацієнтів був R0. У всіх 10 (100%) пацієнтів другої підгрупи лейоміоми походили із власної м'язової стінки порожнистого органу.

Що стосується інтраопераційних ускладнень, то клінічно значуща інтраопераційна кровотеча була зафіксована у 8 (31%) пацієнтів першої підгрупи, але успішно зупинена за допомогою методів ендоскопічного гемостазу. У пацієнтів другої підгрупи клінічно значущих інтраопераційних кровотеч не було зафіксовано. Ятрогенної інтраопераційної перфорації порожнистого органу не було зафіксовано у жодного пацієнта першої та другої підгрупи. Післяопераційне спостереження протягом 24 місяців після виконання оперативного втручання за допомогою ЕГДС та ЕУСГ рецидиву лейоміоми у пацієнтів групи порівняння не виявило.

Після виконання оперативних втручань, усім 36 пацієнтам групи порівняння було виконано патогістологічне та імуногістохімічне дослідження з використанням панелі первинних антитіл для таких імуногістохімічних маркерів, як SMA, Desmin, CD 117, CD34, які дозволили підтвердити морфологічний діагноз лейоміоми порожнистого органу ШКТ та провести диференційну діагностику з найбільш схожим потенційно злоякісним мезенхімальними підслизовими новоутвореннями - ШКСП. Для 4 пацієнтів ці два дослідження вже виконувались на доопераційному етапі методом за



допомогою ТБ під контролем ЕУСГ. В усіх 4 пацієнтів доопераційний і постопераційний морфологічний та імуногістохімічний діагнози співпали.

За результатами патогістологічного дослідження, серед загальної кількості пацієнтів з неускладненими лейоміомами ВВ ШКТ у 22 (61%) пацієнтів були діагностовано звичайну лейоміому, що належать до її простого клініко – морфологічного варіанту, а у 10 (28%) пацієнтів –клітинну лейоміому, а у 4 (11%) пацієнтів - епітелоїдну лейоміому.

Також під час виконання патогістологічного дослідження було виявлено, що серед 14 пацієнтів, у яких були діагностовані клітинна та епітелоїдна лейоміоми, у 10 пацієнтів (71,4%) вони походили із власного м'язового шару порожнистого органу, а у 4 пацієнтів (28,6%) із м'язової пластинки слизової оболонки. На противагу їм, у 22 пацієнтів зі звичайною лейоміомою, у 17 пацієнтів (77,2%) новоутворення походили із м'язової пластинки слизової оболонки, і лише у 5 пацієнтів (22,8%) - із власного м'язового шару порожнистого органу.

У підгрупі, де лейоміоми були  $< 2$ см, відсоткова частка простих лейоміом була значно вищою 69% (18 пацієнтів), ніж відсоткова частка проліферуючих лейоміом 31% (8 пацієнтів). І навпаки, у підгрупі, де лейоміоми мали розмір  $\geq 2$ см, відсоткова частка проліферуючих лейоміом становила 60% (6 пацієнтів), а відсоткова частка простих лейоміом становила 40% (4 пацієнти).

Середній розмір звичайної лейоміоми був порівняно меншим ( $1,6 \times 1,1$ см), ніж середній розмір інших патоморфологічних підтипів лейоміом лейоміоми ( $2 \times 1,6$  см). Але ця різниця в розмірі була не великою, що свідчить про те, що розмір новоутворення на момент діагностики не відображає потенційної здатності новоутворення до швидкого росту і досягнення великого розміру.

На швидкість росту новоутворення впливають рівень проліферативної активності та ангиогенезу в ньому. В той же час закономірно вважати, що новоутворення, яке досягло великих розмірів, потенційно може

характеризуватись високими рівнями проліферації та ангиогенезу, які точно можна визначити лише під час виконання імуногістохімічного дослідження.

Тому наступним завданням було визначити рівень проліферації та ступінь ангиогенезу неускладнених лейоміом ВВ ШКТ. Для цього використовували панель первинних антитіл з такими імуногістохімічними маркерами, як Ki-67 та CD31. Було виявлено, що у клітинної та епітеліоїдної лейоміом були помітно вищими показники Ki-67 та CD31 у порівнянні із звичайною лейоміомою. Для звичайної лейоміоми показники Ki-67 коливались в межах від 0 до  $\leq 1\%$ , а CD31 – від 0 до 60 УООЩ. В той час для інших патоморфологічних підтипів лейоміом Ki-67 складав від 1,1% до 3,7%, а CD31 коливався в межах 90 – 120 УООЩ.

Результати проведеного імуногістохімічного дослідження свідчать про те, що лейоміоми – неоднорідний вид новоутворень, вони характеризується різною проліферативною активністю та різним рівнем ангиогенезу. Справжні рівні проліферації та ангиогенезу лейоміоми можуть бути оцінені лише після резекції новоутворення та виконання післяопераційного імуногістохімічного дослідження.

Таблиця 4.4

**Порівняння показників Ki – 67 та CD 31 у пацієнтів з неускладненими лейоміомами однакового розміру, які розташовуються в нижній третині стравоходу**

Хворі для порівняння	Розмір лейоміоми	Локалізація	Шар походження	Характер росту	Ki-67	CD31	Морфологічний підтип лейоміоми
Пацієнт №1	1*1 см	Стравохід (н/3)	2	Ендофітний	1,7	105	Клітинна
Пацієнт №2	1*1 см	Стравохід (н/3)	2	Ендофітний	0,5	10	Звичайна

Якщо співставити двох пацієнтів, які увійшли у групу порівняння, із однаковим розміром лейоміоми  $1 \times 1$  см, з однаковим її розташуванням в ділянці нижньої третини стравоходу (гастро – езофагальний перехід), які походять із м'язової пластинки слизової оболонки порожнистого органу і однаково характеризуються ендофітним характером росту, то у пацієнта №1 була діагностована клітинна лейоміома, у якої показники Ki-67 = 1,7% і CD31=105, в той час як у пацієнта №2 була діагностована звичайна лейоміома, у якої показники Ki-67 = 0,5% і CD31 = 10 (таблиця 4.4). Тобто, з великою вірогідністю пацієнт №1 може найближчим часом зіткнутися із проблемою ускладнення лейоміоми ШКК (перейти із групи «неускладнених лейоміом» у групу «ускладнених кровотечею лейоміом»), враховуючи значення Ki-67 та CD31 у цього пацієнта, а також враховуючи патоморфологічний підтип цього новоутворення та її локалізацію.

Підсумовуючи результати передопераційної діагностики та оперативного лікування пацієнтів із неускладненими лейоміомами верхніх відділів ШКТ можемо зробити наступні висновки.

Для лейоміом, розмір яких  $< 2$  см, найкращим передопераційним діагностичним комплексом є повторна ЕГДС з ЕУСГ. Особливу увагу варто звернути на те, що ЕГДС як єдиний субоптимальний метод передопераційної діагностики та спостереження має застосовуватись вкрай обмежено, тільки в тих випадках, коли виконання ЕУСГ є неможливим. ЕУСГ, в свою чергу, є найбільш оптимальним і чутливим методом передопераційної діагностики і динамічного спостереження. Комп'ютерна томографія для доброякісних новоутворень  $< 2$  см є неінформативною. Виконання ТБ під контролем ЕУСГ для діагностики лейоміом  $< 2$  см теж не показано.

Для лейоміом розмір  $\geq 2$  см ЕГДС, як єдиний метод передопераційної діагностики, не може використовуватись взагалі. Оптимальною передопераційною діагностичною комбінацією для таких пацієнтів залишається ЕГДС та ЕУСГ. За потреби можуть також використовуватись такі діагностичні комбінації, як ЕГДС + ККТ, або ЕГДС + ЕУСГ + ТБ. У випадках,

коли є сумніви що до етіології новоутворення і вибору оптимального методу оперативного втручання та об'єму резекції, є сенс додатково виконувати ТБ під контролем ЕУСГ.

Для лейоміом верхніх відділів ШКТ, які походять із м'язової пластинки слизової оболонки і характеризуються ендofітним ростом, пріоритетним методом оперативного втручання є ендоскопічна резекція, а найкращими методами ендоскопічної резекції для таких новоутворень будуть EMR та ESD.

Для лейоміом верхніх відділів ШКТ, які походять із власного м'язового шару порожнистого органу і характеризуються екзофітним ростом, пріоритетним методом оперативного втручання є ендоскопічна резекція, а можливими методами вибору також є торакокопічна і лапароскопічна енуклеація (резекція), залежно від розміру новоутворення і його анатомічної локалізації.

Для лейоміом верхніх відділів ШКТ, які походять із власного м'язового шару порожнистого органу і характеризуються ендofітним або інтрамуральним ростом найкращими техніками ендоскопічної резекції будуть ESE та STER. Якщо, з різних причин, виконання ESE та STER для цих новоутворень є неможливим, варіантами вибору в такому випадку будуть торакокопічна або лапароскопічна енуклеація (резекція), залежно від розміру новоутворення і його анатомічної локалізації.

Патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми переважно (86,3%) розташовується у стравоході, походить із м'язової пластинки слизової оболонки (77,2%) та характеризується порівняно меншим розміром (1,6×1,1см). На противагу йому, переважна більшість інших патоморфологічних підтипів лейоміом (71,4%) розташовується у шлунку, походить із власного м'язового шару порожнистого органу (71,4%) і характеризується порівняно більшим розміром (2×1,6 см).

Ми віддаємо перевагу активній тактиці ведення пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ не залежно від їх розміру та наявності симптомів на момент їх діагностики, оскільки здатність лейоміоми до

швидкого росту та її схильність до ймовірного ускладнення у вигляді ШКК детермінуються патоморфологічним підвидом лейоміоми, а також рівнем її проліферації та васкуляризації, які можуть бути оцінені лише після резекції лейоміоми та виконання післяопераційного патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

На основі результатів проведених патоморфологічного, імуногістохімічного та клінічного досліджень, ми розробили клініко-морфологічну характеристику лейоміом верхніх відділів ШКТ, згідно якої усі лейоміоми поділяються на два основних клініко-морфологічних варіанти:

- простий клініко-морфологічний варіант лейоміоми ШКТ, який включає в себе патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми (згідно МКХ-О);
- проліферуючий клініко-морфологічний варіант лейоміоми ШКТ, який включає в себе патоморфологічні підтипи клітинної, епітеліоїдної та ангиолейоміоми (згідно МКХ-О).

Лейоміоми простого клініко-морфологічного варіанту при патогістологічному дослідженні характеризуються типовою морфологічною будовою, низькою кількістю мітозів ( $MI \leq 0,1$ ), мікроциркуляторне русло новоутворення складається із невеликої кількості судин синусоїдного чи лакунарного типу. Їм притаманний низький рівень проліферативної активності та васкуляризації, які можна визначити шляхом виконання імуногістохімічного дослідження. Клінічно такі лейоміоми перебігають безсимптомно, повільно ростуть, а тому не мають підґрунтя до ускладнень ШКК. Переважна більшість лейоміом простого клініко-морфологічного варіанту (86,3%) розташовується у стравоході, походить із м'язової пластинки слизової оболонки (77,2%) та характеризується невеликим розміром (1,5×1,4 см).

Лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту при патогістологічному дослідженні характеризуються дещо нетиповою морфологічною будовою (міоцити, з яких складається лейоміома, можуть

мати круглу або полігональну форму замість звичної веретеноподібної форми; розмір ціоцитів може бути дещо меншим середнього, а їх кількість більшою; ядра міоцитів можуть бути гіперхромними, подекуди розміщуватись ексцентрично). Також вони характеризуються порівняно вищим МІ. Мікроциркуляторне русло таких лейоміом складається із типових судин синусоїдного та лакунарного типу, але кількість цих судин порівняно більша. Особливо велику кількість судин містять ангіолейоміоми. Також у них можна зустріти такі патологічні структурні зміни в товщі новоутворення, як наявність деструкції, запалення та крововиливів, особливо, якщо лейоміома досягла значних розмірів. При імуногістохімічному дослідженні вони характеризуються високою проліферативною активністю та рівнем васкуляризації. Лейоміом проліферуючого клініко-морфологічного варіанту здатні швидко збільшуватись у розмірах, тому клінічно є симптоматичними і ускладнюються ШКК. Переважна більшість лейоміом проліферуючого клініко-морфологічного варіанту (71,4%) розташовується у шлунку, походить із власного м'язового шару порожнистого органу (71,4%) і характеризується великим розміром (3,4×2,8 см).

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Лейоміоми верхніх відділів ШКТ є одним із видів СЕН і належать до мезенхімальних доброякісних пухлин [5]. Впродовж довгого часу у дослідженнях і публікаціях максимальна увага приділялась ШКСП, як основному представнику СЕН, а лейоміоми ШКТ, як істинні гладком'язові новоутворення ШКТ, були переважно предметом диференційно – діагностичного порівняння [7].

Основною причиною невеликої кількості наукових досліджень, присв'ячених лейоміомам ШКТ, могла стати упередженість про рідкісність лейоміом, впевненість у їх доброякісній природі та низькій ймовірності виникнення ускладнень, що взагалі ставить під сумнів потребу у їх дослідженні [7].

Але, завдяки активному використанню ендоскопічної діагностики у повсякденній клінічній практиці, лейоміоми верхніх відділів ШКТ дедалі частіше почали діагностуватись впродовж останніх років [27]. А у нових публікаціях з'являються повідомлення про лейоміоми ШКТ, що ускладнилися гострою шлунково-кишковою кровотечею [28]. В них йдеться про те, що лікування пацієнтів із ускладненими кровотечею лейоміомами верхніх відділів ШКТ часто досить складне, тому що пов'язане із великим об'ємом крововтрати, неефективністю ендоскопічного гемостазу, що в результаті призводить до виконання великих резектуючих оперативних втручань [29].

Крім того, на даний час не існує уніфікованого діагностично-лікувального алгоритму, який би висвітлював особливості тактики ведення хворих із ускладненими та неускладненими лейоміомами верхніх відділів ШКТ. Деякі автори віддають перевагу тактиці періодичного спостереження таких хворих, посилаючись на доброякісний характер цього новоутворення [26], інші стверджують, що лейоміоми ШКТ варто видаляти, не залежно від розміру новоутворення і наявності симптомів, пов'язаних із ним [40].

Питання діагностики шлунково-кишкових лейоміом теж є дискутабельним. Основними діагностичними методами, про які найчастіше йде мова, є КРГ, ЕГДС, ЕУСГ, ККТ, МРТ, ТБ [3, 87, 93, 99, 103]. Однак, діагностична цінність, специфічність та доцільність їх використання для діагностики лейоміом ШКТ різного розміру та анатомічної локалізації досі є предметом дискусій [98].

Проведене нами дослідження було спрямоване на вивчення усіх, описаних вище, дискутабельних питань, які пов'язані із лейоміомами верхніх відділів ШКТ, а також на покращення результатів лікування хворих із ускладненими та неускладненими шлунково-кишковою кровотечею шляхом розробки оптимальних діагностично-лікувальних алгоритмів.

Під час виконання патоморфологічного дослідження було встановлено, що лейоміоми ШКТ – це неоднорідна група доброякісних новоутворень, які характеризуються певним плеоморфізмом в межах свого виду. Беручи за основу Міжнародну класифікацію хвороб – Онкологія, 3-тє видання (МКХ-О-3) [58], ми встановили, що у групі хворих із неускладненими лейоміомами верхніх відділів ШКТ були діагностовані такі патоморфологічні підвиди лейоміоми, як звичайна лейоміома, епітелоїдна лейоміома, клітинна лейоміома та ангіолейоміома. Натомість, у групі хворих із ускладненими кровотечею лейоміомами верхніх відділів ШКТ були діагностовані лише патоморфологічні підвиди клітинної, епітелоїдної та ангіолейоміоми.

Виявлені у пацієнтів групи дослідження і групи порівняння патоморфологічні підвиди лейоміоми відрізнялись за своєю гістологічною будовою. Особливо відчутна різниця спостерігалася між патоморфологічним підвидом звичайної лейоміоми та патоморфологічними підвидами клітинної, епітелоїдної лейоміоми та ангіолейоміоми.

Так, патоморфологічний підвид звичайної лейоміоми характеризувався типовою морфологічною будовою, низькою васкуляризацією та низькою кількістю мітозів ( $MI \leq 0,1$ ). Патоморфологічні підвиди клітинної, епітелоїдної та ангіолейоміоми дещо відрізнялись своєю гістологічною будовою від



«класичної» лейоміоми: їх міоцити могли мати дещо більший чи дещо менший розмір, округлу форму, гіперхромні ядра, які могли розміщуватись ексцентрично. Також у лейоміом цих патоморфологічних підвидів були діагностовані ділянки мукоїдного та фібриноїдного набряку, ділянки некрозу міоцитів, ділянки периваскулярних крововиливів та ділянки запалення, що є свідченням порушення живлення всередині лейоміоми. Стати причиною таких структурних змін міг великий розмір лейоміоми, який також спричинював механічне розтягнення слизової оболонки в місці над новоутворенням, її витончення, атрофію і як наслідок – її розрив. Підтвердженням цьому слугують патоморфологічні зразки досліджуваних лейоміом. Також для патоморфологічних підвидів клітинної, епітелоїдної та ангіолейоміоми були характерними порівняно вища васкуляризація (при візуальній оцінці патоморфологом) та більша кількість мітозів:  $MI=0,2-0,6$  для клітинної та епітелоїдної лейоміоми та  $MI=0,7-0,8$  для ангіолейоміоми.

Дані патоморфологічного дослідження були підтвержені даними імуногістохімічного дослідження. Індекс проліферації усіх патоморфологічних підтипів лейоміоми був нижчим за 5%, що підтверджує доброякісний характер цих новоутворень. Однак, у патоморфологічного підвиду звичайної лейоміоми індекс проліферації (ПІ) коливався в межах від 0,4% до 1%, а у решти патоморфологічних підвидів лейоміом ПІ коливався в межах від 1,1% до 3,9%. Тобто, інтенсивність проліферації у лейоміом таких патоморфологічних підвидів, як клітинна, епітелоїдна, та ангіолейоміома була порівняно вища. Для патоморфологічного підтипу звичайної лейоміоми характерним був низький рівень експресії імуногістохімічного маркера CD31, що коливався в межах 20-50 УООЩ. Для патоморфологічних підтипів клітинної та епітелоїдної лейоміоми характерним був помірний рівень експресії CD31, що коливався в межах 50-100 УООЩ, а ангіолейоміома характеризувалась високим рівнем експресії CD31, що перевищував 100 УООЩ. Наведені вище дані свідчать про різний рівень васкуляризації у лейоміом різних патоморфологічних підтипів. Рівень васкуляризації

новоутворення та рівень його проліферативної активності прямо пропорційно впливають на розмір лейоміоми, оскільки будь-яке новоутворення здатне збільшуватись у розмірі саме за рахунок інтенсивного поділу клітин та їх достатнього кровопостачання [13, 15, 47].

Основним місцем локалізації патоморфологічного підвиду звичайної лейоміоми є стравохід (82,6%), на противагу цьому основним місцем локалізації патоморфологічних підвидів клітинної, епітелоїдної та ангиолейоміоми є шлунок (87%).

На основі проведених патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень, ми сформуваємо три основні гіпотези:

1. На ймовірність виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ впливає патоморфологічний підтип лейоміоми.
2. На ймовірність виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ впливає розмір лейоміоми.
3. На ймовірність виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ впливає анатомічна локалізація лейоміоми.

Ці гіпотези піддавались статистичному тестуванню за допомогою методу статистичного моделювання. Було доведено наступне:

1. Патогістологічний підвид лейоміоми достовірно модифікує ризик кровотечі. Особливо виражені контрасти ефекту звичайної лейоміоми з іншими патогістологічними підтипами лейоміоми, які сприяють достовірно вищому ризику кровотечі.
2. Встановлено достовірний прямий ефект розміру лейоміоми на ризик виникнення кровотечі. При збільшенні розміру лейоміоми на 1 см ризик кровотечі збільшується на 64,2%.
3. Локалізація лейоміоми теж достовірно модифікує ризик виникнення кровотечі. Отримані статистичні дані свідчать про достовірну

модифікацію ризику виникнення кровотечі локалізацією лейоміоми, з найменшим ризиком у випадку локалізації лейоміоми у стравоході і достовірно найвищим ризиком у випадку локалізацій лейоміоми у шлунку та дванадцятипалій кишці.

На основі результатів проведеного патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень, а також взявши до уваги результати статистичного аналізу та моделювання, була розроблена клініко-морфологічна характеристика лейоміом верхніх відділів ШКТ, згідно якої усі лейоміоми поділяються на два основних клініко-морфологічних варіанти:

- простий клініко-морфологічний варіант лейоміоми ШКТ, який включає в себе патоморфологічний підтип звичайної лейоміоми (згідно МКХ-О);
- проліферуючий клініко-морфологічний варіант лейоміоми ШКТ, який включає в себе патоморфологічні підтипи клітинної, епітеліоїдної та ангиолейоміоми (згідно МКХ-О).

Лейоміоми простого клініко-морфологічного варіанту при типовою морфологічною будовою. Їм притаманний низький рівень проліферативної активності та васкуляризації, які можна визначити шляхом виконання патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень. Клінічно такі лейоміоми повільно збільшуються у розмірі, частіше перебігають безсимптомно, розташовуються переважно у стравоході (82,6%), походять із м'язової пластинки слизової оболонки (77,2%) та характеризуються меншим розміром (1,5×1,4см), а також не ускладнюються шлунково-кишковою кровотечею.

Лейоміоми проліферуючого клініко-морфологічного варіанту характеризуються дещо нетиповою морфологічною будовою (міоцити, з яких складається лейоміома, можуть мати круглу або полігональну форму замість звичної веретеноподібної форми; розмір ціоцитів може бути дещо меншим середнього, а їх кількість більшою; ядра міоцитів можуть бути гіперхромними, подекуди розміщуватись ексцентрично). Також вони характеризуються порівняно вищим МІ. Мікроциркуляторне русло таких лейоміом складається

із типових судин синусоїдного та лакунарного типу, але кількість цих судин більша. Особливо велику кількість судин містять ангіолейоміоми. Також у них часто діагностуються такі патологічні структурні зміни, як наявність деструкції, запалення та крововиливів, особливо, якщо лейоміома досягла значних розмірів. При імуногістохімічному дослідженні вони характеризуються порівняно вищою проліферативною активністю та рівнем васкуляризації. Основним місцем їх анатомічної локалізації є шлунок (88,8%), переважна їх більшість походить із власного м'язового шару порожнистого органу (71,4%) і характеризується порівняно більшим розміром (3,5×2,8 см). Клінічно такі лейоміоми здатні швидко збільшуватись у розмірах, тому переважно є симптоматичними і часто стають причиною виникнення гострої шлунково-кишкової кровотечі.

Зважаючи на результати дослідження, описані вище, нам вдалось встановити основний фактор, який впливає на виникнення шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів із лейоміомами ШКТ – це приналежність лейоміоми до проліферуючого клініко-морфологічного варіанту.

Аналіз результатів діагностики і лікування пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ, що ускладнилися кровотечею показав, що ці новоутворення довгий час можуть перебігати безсимптомно, досягати значних розмірів і лише тоді вперше клінічно проявляться симптомами гострої ШКК. Згідно клінічних протоколів надання допомоги хворим із симптомами гострої ШКК, виконання ЕГДС та проведення ендоскопічного гемостазу у найкоротший термін є першочерговими заходами у такій клінічній ситуації. Однак, як показали результати нашого дослідження, у 22% хворих ендоскопічний гемостаз був неефективним, а ще у 15,5% хворих було зафіксовано рецидив ШКК протягом 24 - 36 год після досягнення успішного ендоскопічного гемостазу. Тобто у 37,5% пацієнтів ендоскопічний гемостаз був неефективним або нестійким.

Спрогнозувати ефективність ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із ускладненими ШКК лейоміомами верхніх відділів ШКТ допомагає

визначення шокового індексу Альговера на момент госпіталізації та використання шкали Rockall на момент виконання діагностичної ЕГДС. Пацієнтам із неефективним або нестійким ендоскопічним гемостазом виконувались великі резектуючі оперативні втручання, такі як хірургічна резекція шлунку по Більрот-II, хірургічна секторальна резекція шлунку, резекція Оссава-Гарлока, на висоті кровотечі, без можливості якісної передопераційної діагностики та стабілізації стану пацієнта.

Якщо у пацієнта із ускладненою кровотечею лейоміомою ендоскопічний гемостаз був досягнений, особливу увагу варто приділити повноцінній передопераційній діагностиці і підготовці такого пацієнта до виконання планового оперативного втручання, оскільки зберігається високий ризик рецидиву ШКК. Перевага віддається неінвазивним діагностичним методам, таким як повторна ЕГДС, ЕУСГ та ККТ. Кожен метод діагностики слід підбирати індивідуально, враховуючи діагностичні потреби та невирішені питання у конкретному клінічному випадку. У нашому дослідженні найкращий діагностичний результат показала комбінація цих трьох методів діагностики. Така тактика дозволяє максимально точно встановити етіологію новоутворення, його розмір, а також особливості його анатомічної локалізації, що зрештою дозволяє скоротити об'єм оперативного втручання. Пацієнтам, у яких був досягнений ефективний ендоскопічний гемостаз та проведена передопераційна діагностика у повному об'ємі, вдалося зменшити об'єм оперативного втручання, що виконувалось. У цій групі хворих найчастішими оперативними втручаннями були хірургічна та лапароскопічна секторальні резекції шлунку, а також висічення лейоміоми в межах здорових тканин.

Що стосується особливостей діагностики та лікування неускладнених лейоміом стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, то для лейоміом, розмір яких < 2 см, найкращим передопераційним діагностичним комплексом є повторна ЕГДС з ЕУСГ. Особливу увагу варто звернути на те, що ЕГДС як єдиний субоптимальний метод передопераційної діагностики та спостереження має застосовуватись вкрай обмежено, тільки в тих випадках,

коли виконання ЕУСГ є неможливим, а лейоміома характеризується ендofітним ростом на ніжці. ЕУСГ, в свою чергу, є найбільш оптимальним і чутливим методом передопераційної діагностики і динамічного спостереження. Комп'ютерна томографія для доброякісних новоутворень < 2 см є неінформативною. Виконання ТБ під контролем ЕУСГ для діагностики лейоміом < 2 см теж не показано.

Для лейоміом розміром  $\geq 2$  см ЕГДС, як єдиний метод передопераційної діагностики, не може використовуватись взагалі. Оптимальною передопераційною діагностичною комбінацією для таких пацієнтів залишається ЕГДС та ЕУСГ. За потреби можуть також використовуватись такі діагностичні комбінації, як ЕГДС та ККТ, або ЕГДС та ЕУСГ. У випадках, коли є сумніви що до етіології новоутворення і вибору оптимального методу оперативного втручання та об'єму резекції, є сенс додатково виконувати ТБ під контролем ЕУСГ.

Для лейоміом верхніх відділів ШКТ, які походять із м'язової пластинки слизової оболонки і характеризуються ендofітним ростом, пріоритетним методом оперативного втручання є ендоскопічна резекція, а найкращими методами ендоскопічної резекції для таких новоутворень будуть EMR та ESD.

Для лейоміом верхніх відділів ШКТ, які походять із власного м'язового шару порожнистого органу і характеризуються екзофітним, ендofітним або інтрамуральним ростом, пріоритетним методом оперативного втручання є EP, а найкращими методами ендоскопічної резекції для таких новоутворень будуть ESE та STER. Якщо, з різних причин, виконання ESE та STER для цих новоутворень є неможливим, варіантами вибору в такому випадку будуть торакокопічна або лапароскопічна енуклеація (резекція), залежно від розміру новоутворення і його анатомічної локалізації.

Ми віддаємо перевагу активній тактиці ведення пацієнтів із лейоміомами верхніх відділів ШКТ не залежно від їх розміру та наявності симптомів на момент їх діагностики, оскільки здатність лейоміоми до ймовірного ускладнення у вигляді ШКК детермінуються патоморфологічним

підвидом лейоміоми, який визначає рівні її проліферації та васкуляризації, а отже і здатність лейоміоми швидко збільшуватись у розмірі. Ці дані можуть бути встановлені та оцінені лише після видалення лейоміоми та виконання післяопераційного патоморфологічного та імуногістохімічного досліджень.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційне дослідження присвячене вирішенню важливого науково-практичного завдання, що полягає у покращенні результатів лікування хворих із ускладненими та неускладненими шлунково-кишковою кровотечею лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом розробки оптимальних діагностично-лікувальних алгоритмів:

1. За допомогою патоморфологічного, імуногістохімічного досліджень, а також провівши статистичний аналіз встановлено, що патогістологічний підвид лейоміоми достовірно модифікує ризик виникнення кровотечі з найменшим ризиком у випадку звичайної лейоміоми і найвищим ризиком у випадку епітелоїдної та ангіолейоміоми, також встановлено достовірний прямий ефект розміру лейоміоми на ризик виникнення кровотечі (при збільшенні розміру на 1 см ризик кровотечі збільшується на 64.2%), як і те, що локалізація лейоміоми достовірно модифікує ймовірність виникнення кровотечі з найменшим ризиком у випадку локалізації лейоміоми у стравоході і достовірно найвищим - у випадку локалізації лейоміоми у шлунку та дванадцятипалій кишці.

2. Розроблено клініко-морфологічну характеристику лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, за якою усі лейоміоми поділяються на два клініко-морфологічних варіанти. Лейоміомам простого клініко-морфологічного варіанту притаманний низький рівень проліферації, васкуляризації, безсимптомний перебіг, локалізація у стравоході (82,6%), походження із м'язової пластинки слизової оболонки (77,2%), невеликий розмір (1,6×1,1 см). Лейоміомам проліферуючого клініко-морфологічного варіанту притаманний високий рівень проліферації, васкуляризації, симптоматичний перебіг; локалізація у шлунку (88,8%), походження із власного м'язового шару (71,4%), великий розмір (2×1,6 см).

3. Проаналізувавши результати діагностики і лікування лейоміом, ускладнених кровотечею та розробивши діагностично-лікувальний алгоритм,



було встановлено, що у 37,5% пацієнтів ендоскопічний гемостаз був неефективним або нестійким, що призвело до виконання об'ємних оперативних втручань. При досягненні ендоскопічного гемостазу найкращими методи діагностики були повторна езофагогастродуоденоскопія, контрастна комп'ютерна томографія та ендоскопічна ультрасонографія, а найкращим видом оперативного втручання була секторальна резекція.

4. Проаналізувавши особливості діагностики і оперативного лікування неускладнених лейоміом та розробивши діагностично-лікувальний алгоритм, було встановлено, що для лейоміом  $< 2$  см найкращим передопераційними методами діагностики є повторна езофагогастродуоденоскопія та ендоскопічна ультрасонографія. Для лейоміом  $\geq 2$  см ці методи діагностики за потреби можуть доповнюватись контрастною комп'ютерною томографією та тонкогolkовою біопсією. Пріоритетним методом оперативного втручання буде ендоскопічна резекція, варіантами вибору можуть бути торакокопічна або лапароскопічна енуклеація (резекція).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. J. M. Dumonceau et al., “Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017,” *Endoscopy*, vol. 49, no. 7. 2017. doi: 10.1055/s-0043-109021.
2. S. W. Seo et al., “Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography,” *J Dig Dis*, vol. 14, no. 12, 2013, doi: 10.1111/1751-2980.12099.
3. O. Goto, M. Kaise, and K. Iwakiri, “Advancements in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Tumors,” *Gut and Liver*, vol. 16, no. 3. 2022. doi: 10.5009/GNL210242.
4. M. Sbaraglia, E. Bellan, and A. P. Dei Tos, “The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and perspectives,” *Pathologica*, vol. 113, no. 2. 2021. doi: 10.32074/1591-951X-213.
5. G. F. Hatch et al., “Tumors of the esophagus,” *World J Surg*, vol. 24, no. 4, 2000, doi: 10.1007/s002689910065.
6. A. Renshaw, “Enzinger and Weiss’s Soft Tissue Tumors,” *Adv Anat Pathol*, vol. 15, no. 4, 2008, doi: 10.1097/pap.0b013e31817bf526.
7. A. Agaimy and P. H. Wünsch, “True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: Morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute,” *Langenbecks Arch Surg*, vol. 392, no. 1, 2007, doi: 10.1007/s00423-006-0092-y.
8. P. Priego et al., “Surgical treatment of esophageal leiomyoma: an analysis of our experience,” *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 98, no. 5, 2006, doi: 10.4321/s1130-01082006000500005.
9. S. Ziyade, H. Kadioğlu, Ş. Yediyıldız, N. Büyükpınarbaşılı, and Ö. Soysal, “Leiomyoma of the esophagus: Open versus thoracoscopic enucleation,” *Turk J Med Sci*, vol. 44, no. 3, 2014, doi: 10.3906/sag-1303-93.
10. M. T. Mazur and H. B. Clark, “Gastric stromal tumors. Reappraisal of

histogenesis,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 7, no. 6, 1983, doi: 10.1097/00000478-198309000-00001.

11. S. Majumder, K. Brown, F. H. Qiu, and P. Besmer, “c-kit protein, a transmembrane kinase: identification in tissues and characterization,” *Mol Cell Biol*, vol. 8, no. 11, 1988, doi: 10.1128/mcb.8.11.4896-4903.1988.

12. N. Saint Aubain De Somerhausen and C. D. M. Fletcher, “Gastrointestinal stromal tumours: An update,” *Sarcoma*, vol. 2, no. 3–4, 1998, doi: 10.1080/13577149877885.

13. M. Miettinen, L. H. Sobin, and M. Sarlomo-Rikala, “Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD 117 (KIT),” *Modern Pathology*, vol. 13, no. 10, 2000, doi: 10.1038/modpathol.3880210.

14. M. Miettinen, L. H. Sobin, and J. Lasota, “True smooth muscle tumors of the small intestine: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 25 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 33, no. 3, 2009, doi: 10.1097/PAS.0b013e31818371fc.

15. M. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, L. H. Sobin, and J. Lasota, “Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 24, no. 10, 2000, doi: 10.1097/00000478-200010000-00003.

16. M. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, L. H. Sobin, and J. Lasota, “Esophageal stromal tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 24, no. 2, 2000, doi: 10.1097/00000478-200002000-00007.

17. M. Miettinen et al., “Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 27, no. 5, 2003, doi: 10.1097/00000478-200305000-

00006.

18. M. Miettinen, M. Furlong, M. Sarlomo-Rikala, A. Burke, L. H. Sobin, and J. Lasota, "Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 25, no. 9, 2001, doi: 10.1097/00000478-200109000-00002.

19. M. Miettinen and J. Lasota, "Gastrointestinal stromal tumors - Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis," *Virchows Archiv*, vol. 438, no. 1. 2001. doi: 10.1007/s004280000338.

20. A. Agaimy, P. H. Wunsch, F. Hofstädter, and J. Schroeder, "Hyaline globules in paucicellular leiomyomas of the gastrointestinal tract are distinct from skeinoid fibers and represent degenerating smooth muscle cells," *Pathol Res Pract*, vol. 205, no. 6, 2009, doi: 10.1016/j.prp.2008.12.017.

21. T. Higuchi, K. Koyanagi, S. Ozawa, Y. Ninomiya, K. Yatabe, and M. Yamamoto, "Giant circumferential esophageal leiomyoma successfully treated by thoracoscopic enucleation with the patient in a prone position: A case report," *Asian J Endosc Surg*, vol. 14, no. 3, 2021, doi: 10.1111/ases.12910.

22. G. Q. Xu, J. J. Qian, M. H. Chen, G. P. Ren, and H. T. Chen, "Endoscopic ultrasonography for the diagnosis and selecting treatment of esophageal leiomyoma," *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, vol. 27, no. 3, 2012, doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06929.x.

23. Y. Wang, R. Zhang, Z. Ouyang, D. Zhang, L. Wang, and D. Zhang, "Diagnosis and surgical treatment of esophageal leiomyoma.," *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, vol. 24, no. 4, 2002, doi: 10.18535/ijmsci/v7i06.02.

24. C. Asteriou et al., "Nine years experience in surgical approach of leiomyomatosis of esophagus," *World J Surg Oncol*, vol. 7, 2009, doi: 10.1186/1477-7819-7-102.

25. P. H. Deprez et al., "Endoscopic management of subepithelial lesions

including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline,” *Endoscopy*, vol. 54, no. 4, 2022, doi: 10.1055/a-1751-5742.

26. S. H. Choi et al., “Surgical management of the esophageal leiomyoma: Lessons from a retrospective review,” *Diseases of the Esophagus*, vol. 24, no. 5, 2011, doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01144.x.

27. J. Cho, J. Han, M. Choi, J. Song, M. Yang, and Y. Lee, “Correlation between endoscopic resection outcomes and endosonographic findings in gastric tumors with muscularis propria origin,” *Medicine (United States)*, vol. 101, no. 32, 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000029947.

28. E. Cervantes-Pérez, G. Cervantes-Guevara, L. A. Cervantes-Pérez, G. A. Cervantes-Cardona, A. González-Ojeda, and C. Fuentes-Orozco, “Leiomioma gástrico como causa de sangrado de tubo digestivo,” *Cir Cir*, vol. 88, no. 91, 2020, doi: 10.24875/ciru.20001766.

29. D. Ramai, Q. Tan, S. Nigar, E. Ofori, D. Etienne, and M. Reddy, “Ulcerated gastric leiomyoma causing massive upper gastrointestinal bleeding: A case report,” *Mol Clin Oncol*, 2018, doi: 10.3892/mco.2018.1597.

30. M. Veeresh, M. Sudhakara, G. Girish, and C. Naik, “Leiomyoma: A rare tumor in the head and neck and oral cavity: Report of 3 cases with review,” *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, vol. 17, no. 2, 2013, doi: 10.4103/0973-029X.119770.

31. A. E. A. Stewart and S. K. Laughlin-tommaso, “Uterine fibroids (leiomyomas): Epidemiology , clinical features, diagnosis, and natural history,” *UpToDate*, no. figure 3, 2020.

32. Y. Okugawa et al., “Multiple solitary leiomyomas in the esophagus: Report of a case,” *Surg Today*, vol. 41, no. 4, 2011, doi: 10.1007/s00595-010-4286-0.

33. O. V. Galimov, V. O. Khanov, T. R. ogly Ibragimov, D. M. Minigalin, and R. R. Saifullin, “Minimally invasive removal of gastric leiomyoma,” *Hirurg (Surgeon)*, no. 2, 2021, doi: 10.33920/med-15-2102-02.

34. K. Mrouj et al., “Ki-67 regulates global gene expression and promotes sequential stages of carcinogenesis,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 118, no. 10, 2021, doi: 10.1073/pnas.2026507118.
35. J. W. Schofield, E. A. Gaffney, R. A. Gatenby, and P. K. Maini, “Tumour angiogenesis: The gap between theory and experiments,” *J Theor Biol*, vol. 274, no. 1, 2011, doi: 10.1016/j.jtbi.2011.01.012.
36. S. Jetley, S. Neogi, S. Khan, and M. Pujani, “Angiomatosis: A rare vascular proliferation of head and neck region,” *J Cutan Aesthet Surg*, vol. 8, no. 2, 2015, doi: 10.4103/0974-2077.158448.
37. L. M. Argote-Greene, L. A. Martin-del-Campo, G. Torres-Villalobos, and P. Santillan-Doherty, “Enucleation of esophageal leiomyoma by video-assisted thoracic surgery,” *Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 2010, no. 1014, 2010, doi: 10.1510/mmcts.2008.003467.
38. G. Thakut, S. A. Murchite, R. M. Kulkarni, and V. V. Gaikwad, “Leiomyoma of esophagus—A case report,” *Int J Surg Case Rep*, vol. 76, 2020, doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.142.
39. J. Szumiło, M. Kotarska, A. Chrościcki, and E. Korobowicz, “Leiomyoma of the cervical esophagus: a case report,” *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*, vol. 58, no. 2, 2003.
40. P. Aurea, M. Grazia, F. Petrella, and R. Bazzocchi, “Giant leiomyoma of the esophagus,” *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 22, no. 6, 2002, doi: 10.1016/S1010-7940(02)00569-9.
41. V. Mahadevan, “Anatomy of the oesophagus,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 38, no. 11, 2020. doi: 10.1016/j.mpsur.2020.08.004.
42. Y. Zhang et al., “Feasibility of endoscopic resection without laparoscopic assistance for giant gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer (with video),” *Surg Endosc*, vol. 36, no. 5, 2022, doi: 10.1007/s00464-022-09019-x.
43. V. Mahadevan, “Anatomy of the stomach,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 35, no. 11, 2017. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.08.004.

44. R. Vaicekauskas, J. Urboniene, J. Stanaitis, and J. Valantinas, “Evaluation of Upper Endoscopic and Endoscopic Ultrasound Features in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas in the Upper Gastrointestinal Tract,” *Visc Med*, vol. 36, no. 4, 2020, doi: 10.1159/000504327.
45. Z. Wu and L. Shi, “Laparoscopic enucleation for gastric leiomyoma in the antrum (with video),” *Asian Journal of Surgery*, vol. 45, no. 7. 2022. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.02.056.
46. D. C. Rice, F. Bakaeen, D. R. Farley, K. K. Unni, and J. A. Van Heerden, “Surgical management of duodenal leiomyomas,” *World J Surg*, vol. 25, no. 5, 2001, doi: 10.1007/s002680020083.
47. B. Shames, “Anatomy and Physiology of the Duodenum,” in *Shackelford’s Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*, 2019. doi: 10.1016/b978-0-323-40232-3.00068-6.
48. A. Ríos, M. J. Montoya, J. M. Rodríguez, and P. Parrilla, “Acute lower gastrointestinal hemorrhage originating in the small intestine,” *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, vol. 98, no. 3, 2006, doi: 10.4321/s1130-01082006000300006.
49. V. S. Chandan, “Normal Histology of Gastrointestinal Tract,” in *Surgical Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases*, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-15573-5\_1.
50. L. S. Lee et al., “Current management of esophageal leiomyoma,” *J Am Coll Surg*, vol. 198, no. 1, 2004, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.08.015.
51. A. Ieni, V. Barresi, L. Reggiani Bonetti, G. Branca, R. A. Caruso, and G. Tuccari, “Cytohistological and immunohistochemical characteristics of spindle-shaped mesenchymal neoplasms occurring in the gastrointestinal tract,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 52, no. 3. 2017. doi: 10.1080/00365521.2016.1251607.
52. A. Gagné, O. Sazonova, S. Marceau, M. Périgny, and P. Joubert, “A Foregut Duplication Cyst of the Stomach in Association with a Gastrointestinal

Stromal Tumor and a Leiomyoma: A Case Report,” *Case Rep Pathol*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/1537240.

53. J. K. Greenson, “Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut,” *Modern Pathology*, vol. 16, no. 4. 2003. doi: 10.1097/01.MP.0000062860.60390.C7.

54. J. A. Madej, “Pathomorphology and pathogenesis of very rare groups of tumors,” *Medycyna Weterynaryjna-Veterinary Medicine-Science and Practice*, vol. 71, no. 5, 2015.

55. V. Janevska et al., “Superficial leiomyomas of the gastrointestinal tract with interstitial cells of Cajal,” *Int J Clin Exp Pathol*, vol. 8, no. 12, 2015.

56. A. Deshpande, D. Nelson, C. L. Corless, V. Deshpande, and M. J. O’Brien, “Leiomyoma of the gastrointestinal tract with interstitial cells of cajal: A mimic of gastrointestinal stromal tumor,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 38, no. 1, 2014, doi: 10.1097/PAS.0b013e3182a0d134.

57. H. Elbawab et al., “Giant esophageal leiomyoma: Diagnostic and therapeutic challenges,” *American Journal of Case Reports*, vol. 22, no. 1, 2021, doi: 10.12659/AJCR.934557.

58. A. Rios, E. B. Durbin, I. Hands, and R. Kavuluru, “Assigning ICD-O-3 codes to pathology reports using neural multi-task training with hierarchical regularization,” in *Proceedings of the 12th ACM Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics, BCB 2021, 2021*. doi: 10.1145/3459930.3469541.

59. I. D. Nagtegaal et al., “The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system,” *Histopathology*, vol. 76, no. 2. 2020. doi: 10.1111/his.13975.

60. R. Kavuluru, I. Hands, E. B. Durbin, and L. Witt, “Automatic Extraction of ICD-O-3 Primary Sites from Cancer Pathology Reports.,” *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, vol. 2013, 2013.

61. N. Virani, J. Pang, and M. Lew, “Cytologic and immunohistochemical evaluation of low-grade spindle cell lesions of the gastrointestinal tract,” in *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2016. doi: 10.5858/arpa.2016-0235-RA.



62. M. S. Turner and J. D. Goldsmith, "Best practices in diagnostic immunohistochemistry: Spindle cell neoplasms of the gastrointestinal tract," *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, vol. 133, no. 9, 2009. doi: 10.5858/133.9.1370.
63. W. Y. Chen, A. H. Yang, and H. C. Liu, "Spindle cell stromal tumors of gastrointestinal tract: a histological and immunohistochemical study.," *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, vol. 47, no. 4, 1991.
64. J. S. Nielsen and K. M. McNagny, "Novel functions of the CD34 family," *J Cell Sci*, vol. 121, no. 22, 2008, doi: 10.1242/jcs.037507.
65. C. Lu, L. Liu, X. Wu, and W. Xu, "CD133 and Ki-67 expression is associated with gastrointestinal stromal tumor prognosis," *Oncol Lett*, vol. 6, no. 5, 2013, doi: 10.3892/ol.2013.1564.
66. C. H. Lee et al., "A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors," *Modern Pathology*, vol. 22, no. 12, 2009, doi: 10.1038/modpathol.2009.122.
67. W. C. Tai et al., "Colorectal mesenchymal tumors - From smooth muscle tumors to stromal tumors," *Oncol Rep*, vol. 20, no. 5, 2008, doi: 10.3892/or\_00000124.
68. T. Tago et al., "Leiomyosarcoma of the transverse colon with lymph node metastasis and malignant transformation: a case report," *Surg Case Rep*, vol. 6, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s40792-020-00998-4.
69. I. Panagopoulos, L. Gorunova, M. Lund-Iversen, I. Lobmaier, B. Bjerkehagen, and S. Heim, "Recurrent fusion of the genes FN1 and ALK in gastrointestinal leiomyomas," *Modern Pathology*, vol. 29, no. 11, 2016, doi: 10.1038/modpathol.2016.129.
70. A. Yamamoto, Y. Tateishi, S. Aikou, Y. Seto, and T. Ushiku, "The first case of gastric leiomyosarcoma developed through malignant transformation of leiomyoma," *Pathol Int*, vol. 71, no. 12, 2021, doi: 10.1111/pin.13165.
71. A. Rahili, G. D'Amata, S. Avallone, M. Piche, and D. Benchimol, "Concomitant leiomyoma and leiomyosarcoma of the oesophagus," *Journal of*

Experimental and Clinical Cancer Research, vol. 24, no. 3, 2005.

72. L. Wang, W. Ren, Z. Zhang, J. Yu, Y. Li, and Y. Song, "Retrospective study of endoscopic submucosal tunnel dissection (ESTD) for surgical resection of esophageal leiomyoma," *Surg Endosc*, vol. 27, no. 11, 2013, doi: 10.1007/s00464-013-3035-z.

73. X. Sun, J. Wang, and G. Yang, "Surgical treatment of esophageal leiomyoma larger than 5 cm in diameter: A case report and review of the literature," *J Thorac Dis*, vol. 4, no. 3, 2012, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.02.

74. C. J. Mutrie et al., "Esophageal leiomyoma: A 40-year experience," *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 79, no. 4, 2005, doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.029.

75. K. L. Prenzel, E. Schäfer, D. Stippel, K. T. E. Beckurts, and A. H. Hölscher, "Multiple giant leiomyomas of the esophagus and stomach," *Diseases of the Esophagus*, vol. 19, no. 6, 2006, doi: 10.1111/j.1442-2050.2006.00612.x.

76. K. S. Madhusudhan and P. Das, "Mesenchymal tumors of the stomach: radiologic and pathologic correlation," *Abdominal Radiology*, vol. 47, no. 6, 2022. doi: 10.1007/s00261-022-03498-1.

77. S. L. Siow, C. M. Wong, S. Febra, and R. E. T. Goh, "Laparoscopic transgastric resection of gastroduodenal intussusception due to gastric leiomyoma," *Medical Journal of Malaysia*, vol. 75, no. 5, 2020.

78. Y.-J. Kim, "Gastric Leiomyoma Misdiagnosed as a Left Cystic Adrenal Tumor," *The Korean Journal of Urological Oncology*, vol. 19, no. 3, 2021, doi: 10.22465/kjuo.2021.19.3.193.

79. M. Matsuda et al., "Hemaperitoneum secondary to exophytic leiomyoma: Report of a case," *Surg Today*, vol. 30, no. 5, 2000, doi: 10.1007/s005950050622.

80. S. J. Morris, H. David Shifrin, A. Feinberg, and A. I. Rogers, "Duodenal leiomyoma as a cause of gastrointestinal hemorrhage," *South Med J*, vol. 71, no. 4, 1978, doi: 10.1097/00007611-197804000-00036.

81. M. Griffin, H. Nolan, C. Wengler, R. Bedgood, and D. Ashley,

“Duodenal leiomyoma causing duodenojejunal intussusception,” *American Surgeon*, vol. 82, no. 7, 2016, doi: 10.1177/000313481608200714.

82. M. C. Franco, “Opinion: How to manage subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract?,” *World J Gastrointest Endosc*, vol. 7, no. 18, 2015, doi: 10.4253/wjge.v7.i18.1262.

83. J. H. Hwang, S. D. Rulyak, and M. B. Kimmey, “American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastric Subepithelial Masses,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 7, 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.033.

84. K. V.M. et al., “Evaluating subepithelial lesions in the foregut: Upper endoscopy, endoscopic ultrasound or computer tomography?,” *Gastrointest Endosc*, vol. 77, no. 5 SUPPL. 1, 2013.

85. M. W. Lee and B. E. Lee, “Approach to Small Gastric Subepithelial Lesions,” *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, vol. 23, no. 1, 2023, doi: 10.7704/kjhugr.2023.0020.

86. V. Vasylykivskyi, V. G.-M. perspektivi, and undefined 2018, “Rationale for the choice of operations in esophageal leiomyoma.,” *etr.diit.edu.ua*, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: <http://etr.diit.edu.ua/index.php/2307-0404/article/view/153003>

87. В. Васильківський, В. Г.-Х. України, and undefined 2018, “Випадок успішної діагностики та лікування лейоміоми стравоходу,” *irbis-nbuv.gov.ua*, vol. 4, no. 61, pp. 37–41, 2018, doi: 10.15574/PS.2018.61.37.

88. E. Biscaldi, F. Barra, U. Leone Roberti Maggiore, and S. Ferrero, “Other imaging techniques: Double-contrast barium enema, endoscopic ultrasonography, multidetector CT enema, and computed tomography colonoscopy,” *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 71. 2021. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.011.

89. K. M. Jang et al., “The Spectrum of Benign Esophageal Lesions: Imaging Findings,” *Korean J Radiol*, vol. 3, no. 3, 2002, doi: 10.3348/kjr.2002.3.3.199.

90. X. Yang, J. F. Lovell, and Y. Zhang, "Ingestible Contrast Agents for Gastrointestinal Imaging," *ChemBioChem*, vol. 20, no. 4. 2019. doi: 10.1002/cbic.201800589.
91. A. J. Eckardt and W. Wassef, "Diagnosis of subepithelial tumors in the GI tract. Endoscopy, EUS, and histology: Bronze, silver, and gold standard?," *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 62, no. 2. 2005. doi: 10.1016/j.gie.2005.05.001.
92. K. Kuroki et al., "Clinical significance of endoscopic ultrasonography in diagnosing invasion depth of early gastric cancer prior to endoscopic submucosal dissection," *Gastric Cancer*, vol. 24, no. 1, 2021, doi: 10.1007/s10120-020-01100-5.
93. S. C. Reddymasu et al., "Are endoscopic ultrasonography imaging characteristics reliable for the diagnosis of small upper gastrointestinal subepithelial lesions?," *J Clin Gastroenterol*, vol. 46, no. 1, 2012, doi: 10.1097/MCG.0b013e318226af8e.
94. J. H. Hwang and M. B. Kimmey, "American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on the Management of Gastric Subepithelial Masses," *Gastroenterology*, vol. 130, no. 7, 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.032.
95. F. Dias de Castro, J. Magalhães, S. Monteiro, S. Leite, and J. Cotter, "The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnostic Assessment of Subepithelial Lesions of the Upper Gastrointestinal Tract," *GE Port J Gastroenterol*, vol. 23, no. 6, 2016, doi: 10.1016/j.jpge.2016.05.001.
96. Q. Su, J. Peng, X. Chen, Z. Xiao, R. Liu, and F. Wang, "Role of endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of upper gastrointestinal submucosal lesions," *BMC Gastroenterol*, vol. 21, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s12876-021-01945-9.
97. T. Nishida, N. Kawai, S. Yamaguchi, and Y. Nishida, "Submucosal tumors: Comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors," *Digestive Endoscopy*, vol. 25, no. 5. 2013. doi: 10.1111/den.12149.

98. X. Yin et al., "Identification of gastrointestinal stromal tumors from leiomyomas in the esophagogastric junction: A single-center review of 136 cases," *Medicine*, vol. 99, no. 17, 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000019884.
99. M. J. Lee et al., "Gastric true leiomyoma: Computed tomographic findings and pathological correlation," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 31, no. 2, 2007, doi: 10.1097/01.rct.0000237812.95875.bd.
100. E. Iannicelli et al., "Evaluation of the relationships between computed tomography features, pathological findings, and prognostic risk assessment in gastrointestinal stromal tumors," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 41, no. 2, 2017, doi: 10.1097/RCT.0000000000000499.
101. J. X. Xu, Q. L. Ding, Y. F. Lu, S. F. Fan, Q. P. Rao, and R. S. Yu, "A scoring model for radiologic diagnosis of gastric leiomyomas (GLMs) with contrast-enhanced computed tomography (CE-CT): Differential diagnosis from gastrointestinal stromal tumors (GISTs)," *Eur J Radiol*, vol. 134, 2021, doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109395.
102. C. S. Wong et al., "Correlation of measurements from diffusion weighted MR imaging and FDG PET/CT in GIST patients: ADC versus SUV," *Eur J Radiol*, vol. 81, no. 9, 2012, doi: 10.1016/j.ejrad.2011.09.003.
103. A. Sheybani et al., "MRI of the stomach: a pictorial review with a focus on oncological applications and gastric motility," *Abdominal Imaging*, vol. 40, no. 4, 2014. doi: 10.1007/s00261-014-0251-5.
104. S. Schmidt, V. Dunet, M. Koehli, M. Montemurro, R. Meuli, and J. O. Prior, "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): A pilot study on the assessment of treatment response in comparison with 18F-FDG PET/CT," *Acta radiol*, vol. 54, no. 8, 2013, doi: 10.1177/0284185113485732.
105. J. W. Cho, "Current guidelines in the management of upper gastrointestinal subepithelial tumors," *Clin Endosc*, vol. 49, no. 3, 2016, doi: 10.5946/ce.2015.096.

106. T. Osoegawa et al., “Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a rapid on-site evaluation for gastric subepithelial lesions: A randomized cross-over study,” *Digestive Endoscopy*, vol. 31, no. 4, 2019, doi: 10.1111/den.13367.
107. O. Goto, E. Koizumi, and K. Iwakiri, “MUCOSAL INCISION-ASSISTED BIOPSY FOR GASTRIC SUBEPITHELIAL TUMORS,” *Gastroenterological Endoscopy*, vol. 64, no. 8, 2022, doi: 10.11280/gee.64.1482.
108. A. Dhaliwal et al., “Clinical efficacy and safety of mucosal incision-assisted biopsy for the diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial tumors: A systematic review and meta-analysis,” *Ann Gastroenterol*, vol. 33, no. 2, 2020, doi: 10.20524/aog.2020.0460.
109. M. Polkowski et al., “Diagnostic yield and safety of endoscopicultrasound guided trucut biopsy in patients with gastric submucosal tumors: A prospective study,” *Endoscopy*, vol. 41, no. 4, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1214447.
110. R. Okuyama et al., “Can EUS-FNA cytology reliably classify gastric submucosal spindle cell tumors?,” *Diagn Cytopathol*, vol. 51, no. 4, 2023, doi: 10.1002/dc.25097.
111. E. Çağlar, I. Hatemi, D. Atasoy, G. Şişman, and H. Şenturk, “Concordance of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration diagnosis with the final diagnosis in subepithelial lesions,” *Clin Endosc*, vol. 46, no. 4, 2013, doi: 10.5946/ce.2013.46.4.379.
112. W. Salah and D. O. Faigel, “When to puncture, when not to puncture: Submucosal tumors,” *Endoscopic Ultrasound*, vol. 3, no. 2, 2014. doi: 10.4103/2303-9027.131038.
113. C. Pesenti et al., “Characterization of subepithelial lesions of the stomach and esophagus by contrast-enhanced EUS: A retrospective study,” *Endosc Ultrasound*, vol. 8, no. 1, 2019, doi: 10.4103/eus.eus\_89\_17.
114. A. J. Eckardt and C. Jenssen, “Current endoscopic ultrasound-guided approach to incidental subepithelial lesions: Optimal or optional?,” *Ann*

Gastroenterol, vol. 28, no. 2, 2015.

115. M. M. Chien, Y. H. Lin, C. C. Chang, and H. Y. Chien, "A Rare Gastric Subepithelial Lesion Removed through Submucosal Tunneling Endoscopic Resection: Case Report and Literature Review," *Life*, vol. 13, no. 1, 2023, doi: 10.3390/life13010179.

116. Y.-P. Wang et al., "Predictors of difficult endoscopic resection of submucosal tumors originating from the muscularis propria layer at the esophagogastric junction," *World J Gastrointest Surg*, vol. 14, no. 9, 2022, doi: 10.4240/wjgs.v14.i9.918.

117. J. L. Humphris and D. B. Jones, "Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract," *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, vol. 23, no. 4, 2008. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05232.x.

118. J. M. Lee, I. K. Yoo, S. P. Hong, J. Y. Cho, and Y. K. Cho, "A modified endoscopic full thickness resection for gastric subepithelial tumors from muscularis propria layer: Novel method," *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, vol. 36, no. 9, 2021, doi: 10.1111/jgh.15505.

119. Y. Zhang, L. P. Ye, and X. L. Mao, "Endoscopic treatments for small gastric subepithelial tumors originating from muscularis propria layer," *World J Gastroenterol*, vol. 21, no. 32, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9503.

120. H. Xiu, C. Y. Zhao, F. G. Liu, X. G. Sun, H. Sun, and X. S. Liu, "Comparing about three types of endoscopic therapy methods for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer," *Scand J Gastroenterol*, vol. 54, no. 12, 2019, doi: 10.1080/00365521.2019.1692064.

121. Z. G. Li et al., "Surgical treatment of esophageal leiomyoma located near or at the esophagogastric junction via a thoracoscopic approach," *Diseases of the Esophagus*, vol. 22, no. 2, 2009, doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00868.x.

122. N. J. Everitt, M. Glinatsis, and M. J. McMahon, "Thoracoscopic enucleation of leiomyoma of the oesophagus," *British Journal of Surgery*, vol. 79, no. 7, 1992, doi: 10.1002/bjs.1800790715.

123. S. P. Luh, S. M. Hou, C. C. Fang, and C. Y. Chen, "Video-

thoracoscopic enucleation of esophageal leiomyoma,” *World J Surg Oncol*, vol. 10, 2012, doi: 10.1186/1477-7819-10-52.

124. H. Xu, Y. Li, F. Wang, W. Wang, and L. Zhang, “Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Esophageal Leiomyoma: A Ten-Year Single-Institution Experience,” *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, vol. 28, no. 9, 2018, doi: 10.1089/lap.2018.0412.

125. J. Samphire, P. Nafteux, and J. Luketich, “Minimally invasive techniques for resection of benign esophageal tumors,” *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 15, no. 1. 2003. doi: 10.1016/S1043-0679(03)00005-4.

126. S. G. Pereira, R. J. Davies, G. H. Ballantyne, and T. Duperier, “Laparoscopic wedge resection of a gastric leiomyoma,” *Surg Endosc*, vol. 15, no. 8, 2001, doi: 10.1007/s004640041006.

127. C. Van de Bruaene, A. Hoorens, and S. de Coninck, “Heavy on the Stomach,” *Gastroenterology*, vol. 161, no. 4. 2021. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.030.

128. C. Verdecia Cañizares, M. Alonso Valle, D. Pineda Fernández, N. Díaz Zayas, and L. A. Graverán Sánchez, “Leiomioma gástrico TT - Gastric leiomyoma,” *Rev Cubana Pediatr*, vol. 86, no. 3, 2014.



## ДОДАТОК А

**Список публікацій здобувача:****Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Шапринський, В.О., Камінський, О.А., Кривецький, В.Ф., Романчук, В.Д., Миронишин, Ю.А., Пашинський, Я.М., Кукарєва Ю.В. (Бабій Ю.В.). (2017). Лейоміоми шлунково-кишкового тракту: сучасний погляд на проблеми діагностики та лікування. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 16(2), 101-105. **(Фахове видання України).**

2. Шапринський, В.О., Бабій, Ю.В. (2019). Передопераційна діагностика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою ендоскопічної тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем ендосонографії. *Харківська хірургічна школа*, 2(95), 18-25. **(Фахове видання України).**

3. Шапринський, В.О., Камінський, О.А., Бабій, Ю.В. (2021). Клініко-морфологічні особливості лейоміом шлунково-кишкового тракту, що ускладнилися кровотечею. *Клінічна та профілактична медицина*, 4(18), 32-37. **(Фахове видання України).**

4. Шапринський, В.О. Бабій, Ю.В. (2022) Діагностично-лікувальна тактика при лейоміомах верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. *Харківська хірургічна школа*, 4-5, 46-53. **(Фахове видання України).**

**Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:**

5. Бабій Ю.В. Передопераційна діагностика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою ендоскопічної тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем ендосонографії. *Тези XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2020»*. Вінниця, 2020 р., С. 479-480. **(Тези).**

6. Шапринський В.О., Бабій Ю.В. Передопераційна діагностика лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою

тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем ендосонографії. *Тези міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики»*. Львів, 25-26 грудня 2020 р., С. 63-67. **(Тези)**.

7. Бабій Ю.В. Клініко-морфологічні особливості лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що ускладнились кровотечею. *Тези XVIII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2021»*. Вінниця, 15-17 квітня 2021 р., С. 508. **(Тези)**.

8. Шапринський В.О., Бабій Ю.В. Клініко-морфологічні особливості лейоміом верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що ускладнились кровотечею. *Тези міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених»*. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р., С.133-134. **(Тези)**.

## ДОДАТОК Б-1

Заступник директора  
по медичній частині



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВоР»

В.В. Стойка

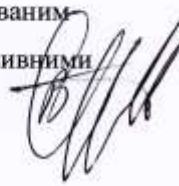
«16» серпня 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що ускладнились шлунково-кишковою кровотечею \_\_\_\_\_ (найменування пропозиції для впровадження)
2. Коли і ким запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця Шапринський В.О., Бабій Ю.В.
3. Джерело інформації: Шапринський, В. О., Камінський, О. А., & Бабій, Ю. В. (2021). Клініко-морфологічні особливості лейоміом шлунково-кишкового тракту, що ускладнились кровотечею. Клінічна та профілактична медицина, 4(18), 32-37.
4. Рівень впровадження: впроваджено у Клінічному центрі торакальної хірургії та у Клінічному високоспеціалізованому хірургічному центрі з малоінвазивними технологіями.  
Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради».  
(назва установи, де впроваджено розробку)

5. Строки впровадження: 2022 рік. Загальна кількість спостережень: 4.
6. Ефективність впровадження: Отримано відмінних результатів 4, добрих результатів 0.
7. Зауваження, пропозиції: доцільно впровадити у обласних відділеннях абдомінальної та торакальної хірургії, а також у відділеннях діагностичної ендоскопії та ендоскопічної хірургії.

Зав. Клінічним високоспеціалізованим  
хірургічним центром з малоінвазивними  
технологіями



В.Є. Білощицький

181  
ДОДАТОК Б-2

Заступник директора  
по медичній частині



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВоР»

В.В. Стойка

«16» серпня 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (найменування пропозиції для впровадження)
2. Коли і ким запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця Шапринський В.О., Бабій Ю.В.
3. Джерело інформації: Shaprynskyi, V. O., & Babii, Y. V. (2022). DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT FOR LEIOMYOMA OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT. Kharkiv Surgical School, (4-5), 46-54.
4. Рівень впровадження: впроваджено у Клінічному центрі торакальної хірургії та у Клінічному високоспеціалізованому хірургічному центрі з малоінвазивними технологіями.  
Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради».  
(назва установи, де впроваджено розробку)
5. Строки впровадження: 2022 рік. Загальна кількість спостережень: 6.

6. Ефективність впровадження: Отримано відмінних результатів 5 добрих результатів 1.
7. Зауваження, пропозиції: доцільно впровадити у обласних відділеннях абдомінальної та торакальної хірургії, а також у відділеннях діагностичної ендоскопії та ендоскопічної хірургії.

Зав. Клінічним високоспеціалізованим  
хірургічним центром з малоінвазивними  
технологіями



В.Є. Білощицький

## ДОДАТОК В-1

Характеристика пацієнтів із лейоміомами ВВ ШКТ, що ускладнились гострою ШКК, які мали ознаки гемодинамічної нестабільності на момент госпіталізації та у яких ендоскопічний гемостаз виявився неефективним або був не стійкий.

СРШ – секторальна резекція шлунку; ДРШ Б-ІІ – дистальна резекція шлунку по Більрот – ІІ. (Т) - тіло шлунку, (А) - антральний відділ шлунку, (Д) – дно шлунку. (н\3) – нижня третина стравоходу.<sup>1</sup>

№ п\п	Розмір	Локалізація	Патогістологічний підтип	Індекс Альговера	Forrest	Rockall	КІ-67, %	CD 31	Вид оперативного втручання
1 <sup>1</sup>	3×2	12–п. кишка	Клітинна	1,1	ІВ	5	2,3	100	Висічення СЕН
2 <sup>1</sup>	2×2	12–п. кишка	Клітинна	1,1	ІА	7	1,2	100	Висічення СЕН
3 <sup>1</sup>	8×6	Шлунок (А)	Ангіолейоміома	1,2	ІА	8	2,3	160	ДРШ Б-ІІ
4 <sup>1</sup>	8×7	Шлунок (Т)	Ангіолейоміома	1,2	ІА	9	3,1	150	ДРШ Б-ІІ
5 <sup>1</sup>	8×5	Шлунок (Т)	Клітинна	1,1	ІВ	6	3,6	110	ДРШ Б-ІІ
6 <sup>1</sup>	10×8	Шлунок (Т)	Ангіолейоміома	1,3	ІА	8	3,9	160	ДРШ Б-ІІ
7 <sup>1</sup>	8×6	Шлунок (Т)	Клітинна	1,2	ІА	5	3,2	100	СРШ
8 <sup>2</sup>	6×6	Шлунок (Т)	Клітинна	1,1	ІВ	8	3,6	110	СРШ
9 <sup>2</sup>	5,5×4,5	Шлунок (Д)	Клітинна	1	ІВ	8	3,5	110	СРШ
10 <sup>2</sup>	5×3	Шлунок (Т)	Клітинна	1	ІА	6	3	110	СРШ
11 <sup>2</sup>	4×1,5	Стравохід (н\3)	Епітелоїдна	1,1	ІВ	5	3,4	100	Резекція Оссава - Гарлока
12 <sup>2</sup>	4,5×4	Шлунок (Т)	Епітелоїдна	0,9	ІВ	5	2,4	110	СРШ

## ДОДАТОК В-2

Характеристика пацієнтів із лейоміомами ВВ ШКТ, що ускладнились гострою ШКК, які мали ознаки гемодинамічної нестабільності на момент госпіталізації та у яких ендоскопічний гемостаз був ефективним СРШ – секторальна резекція шлунку; ЛСРШ – лапароскопічна секторальна резекція шлунку. (Т) - тіло шлунку, (А) - антральний відділ шлунку, (Д) – дно шлунку. (К) – кардіальний відділ шлунку

№ п/п	Розмір	Локалізація	Патогістологічний підтип	Індекс Альговера	Forrest	Rockall	KI67 %	CD 31	Методи діагностики	Вид оперативного втручання
1	3,5×2	Шлунок (К)	Епітелоїдна	0,8	ІВ	4	3,1	100	ККТ, ЕУСГ	Висічення СЕН
2	4×3,5	Шлунок (А)	Епітелоїдна	1,1	ІВ	8	2,4	100	ККТ, ЕУСГ	ЛСРШ
3	4×3	Шлунок (А)	Клітинна	1	ІА	8	2	120	ККТ, ЕУСГ	СРШ
4	2,5×1,5	Шлунок (А)	Клітинна	0,8	ІВ	4	1,8	100	ККТ, ЕУСГ	ЛСРШ
5	3×3	Шлунок (Д)	Клітинна	0,8	ІВ	8	2,8	100	ККТ	СРШ
6	4×3	Шлунок (Т)	Клітинна	1,2	ІА	9	3,1	130	ККТ	СРШ
7	3×3	Шлунок (Т)	Клітинна	1,1	ІА	8	1,9	110	ККТ	СРШ
8	2,5×2	Шлунок (Т)	Клітинна	0,8	ІА	5	1,4	120	ККТ	СРШ
9	1,8×1,5	Шлунок (А)	Епітелоїдна	0,8	ІВ	7	2,1	100	ККТ	СРШ
10	5×4	Шлунок (Т)	Клітинна	1	ІВ	8	2,4	120	ККТ, ЕУСГ	ЛСРШ
11	4×3	Шлунок (Т)	Клітинна	0,9	ІА	4	2,7	100	ККТ, ЕУСГ	ЛСРШ
12	2,5×2	Шлунок (А)	Клітинна	0,8	ІВ	3	1,6	80	ККТ	СРШ
13	3,5×3	Шлунок (Т)	Епітелоїдна	0,8	ІА	3	2,8	110	ККТ	СРШ



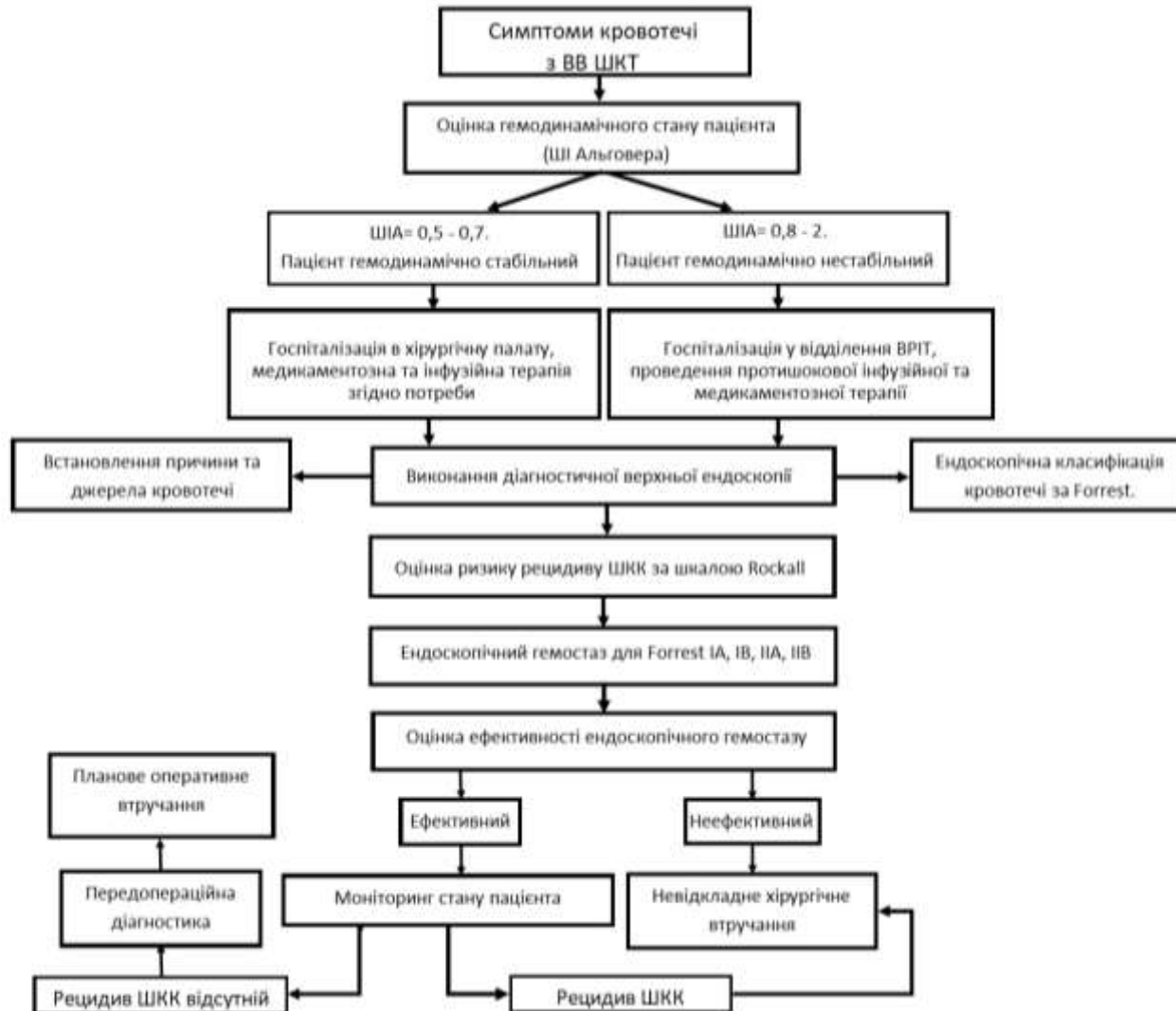
### ДОДАТОК В-3

Характеристика пацієнтів із лейоміомами ВВ ШКТ, що ускладнились гострою ШКК, які не мали ознак гемодинамічної нестабільності на момент госпіталізації та у яких ендоскопічний гемостаз був ефективним. СРШ – секторальна резекція шлунку; ЛСРШ – лапароскопічна секторальна резекція шлунку. (Т) - тіло шлунку, (А) - антральний відділ шлунку

№ п/п	Розмір	Локалізація	Патогістологічний підтип	Індекс Альговера	Forrest	Rockall	КІ67 %	CD 31	Методи діагностики	Вид оперативного втручання
1	2,5×2	Шлунок (Т)	Епітелоїдна	0,7	ПВ	3	2,7	90	ККТ, ЕУСГ	ЛСРШ
2	1,5×1,5	Шлунок (А)	Епітелоїдна	0,6	ПС	6	2,1	90	ККТ	СРШ
3	1,5×1	Шлунок (А)	Епітелоїдна	0,6	ПВ	3	1,5	100	ККТ	Висічення СЕН
4	3×2	Шлунок (Т)	Клітинна	0,7	ПА	4	1,9	100	ККТ, ЕУСГ	ЛСРШ
5	2×2	Шлунок (Т)	Клітинна	0,6	ПС	1	2,6	100	ККТ	ЛСРШ
6	2×1,8	Шлунок (Т)	Клітинна	0,7	ПВ	3	1,6	90	ККТ	СРШ
7	3×2	Шлунок (Т)	Клітинна	0,7	ПВ	3	1,8	90	ККТ	СРШ

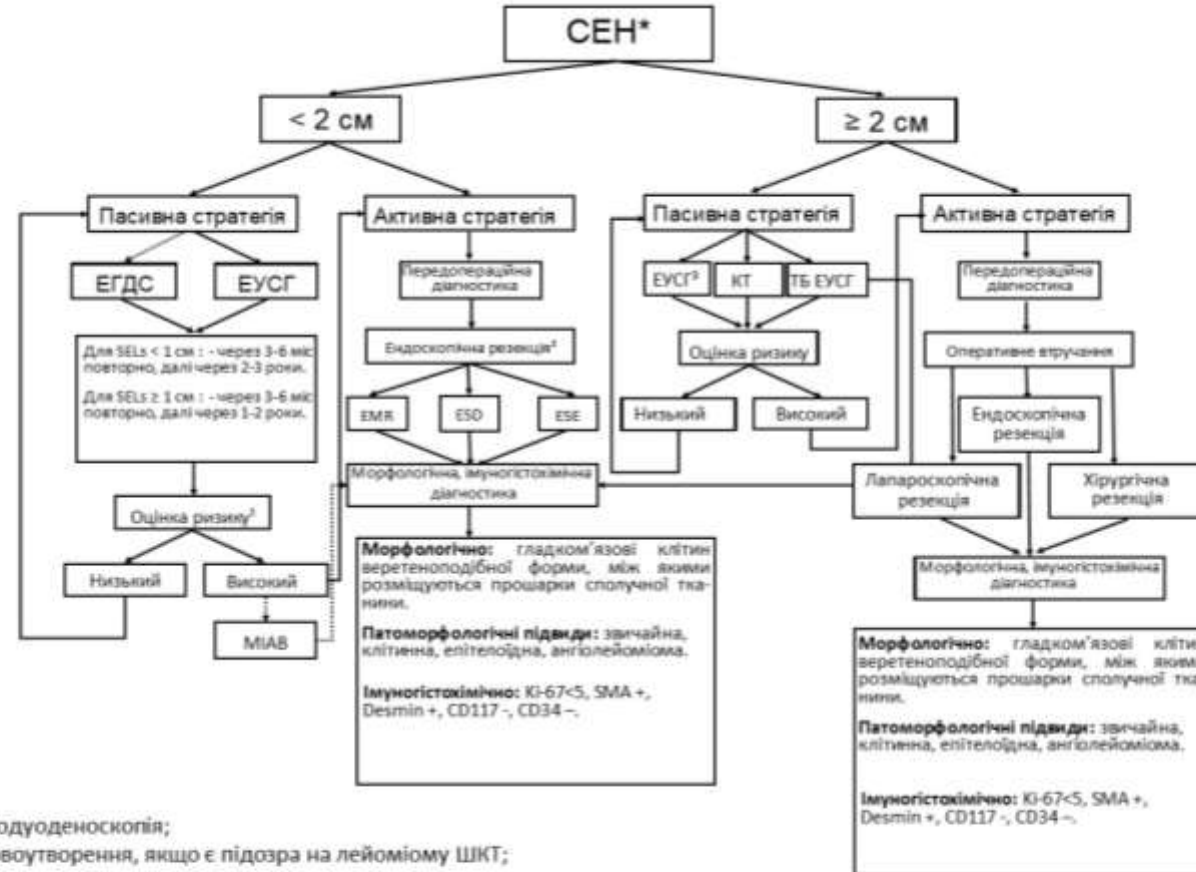
## ДОДАТОК В-4

Алгоритм лікування хворих із лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що ускладнились кровотечею



## ДОДАТОК В-5

Алгоритм лікування хворих із неускладненими лейоміомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту



ЕГДС— езофагогастродуоденоскопія;

СЕН — підслизове новоутворення, якщо є підозра на лейоміому ШКТ;

ЕУСГ — ендоскопічна ультрасонографія;

ТБ ЕУСГ — тонкоголова біопсія під контролем ендосонаграфії;

МІАВ— mucosal incision assisted biopsy - ендоскопічна біопсія, що виконується після розсічення слизової оболонки;

<sup>1</sup> - оцінка ризику малігнізації СЕП проважиться на основі реєстрації ендоскопічних, ендосонаграфічних, томографічних факторів ризику. Якщо присутній хоча б один із цих факторів ризику, не враховуючи розмір новоутворення, рекомендовано переходити до активної лікувальної стратегії.

<sup>2</sup> - при виборі методу оперативного втручання для новоутворень < 2 см пріоритетним методом є ендоскопічна резекція, але при наявності труднощів для її виконання, як альтернативні методи можна використовувати лапароскопічну резекцію або хірургічну резекцію.

<sup>3</sup> - для SELs ≥ 2 см EUS виконується через 3-6 міс повторно після первинної діагностики, а далі кожні 6-12 міс.