

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САЛЕХ ОЛЕНА СЕРГІЇВНА

УДК 618.14-006.36-08(075.8)

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОГНОЗУ
РОЗВИТКУ МІОМИ МАТКИ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Салех О. С.

Науковий керівник: Гладчук Ігор Зіновійович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2025

АНОТАЦІЯ

Салех О.С. Клініко-патогенетичне обґрунтування прогнозу розвитку міоми матки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2025.

Актуальність теми. Міома матки (ММ) – поширене доброякісне захворювання жіночих статевих органів, яке часто виявляється у жінок репродуктивного віку. Частота її діагностики варіює від 20 до 50 %, але значна кількість випадків може залишатися недіагностованою через безсимптомний перебіг. ММ є однією з основних причин гістеректомії, що призводить до втрати репродуктивної функції та розвитку психоемоційних порушень. Сучасні тенденції в лікуванні спрямовані на менш травматичні втручання. Останнім часом спостерігається «омолодження» міоми, що впливає на репродуктивний потенціал жінок і збільшує ризик безпліддя. Визначення темпів росту міоматозних вузлів є важливою діагностичною задачею, для чого активно застосовується ультразвукова доплерометрія, яка оцінює кровотік у судинах матки. Додатково вивчають епігенетичні та молекулярно-біологічні маркери, зокрема мікро-РНК, які відіграють важливу роль у розвитку міоми матки і можуть бути використані для покращення діагностики та лікування захворювання.

Метою дослідження стало визначення ролі тканинної експресії мікроРНК та ступеня васкуляризації міоматозних вузлів у прогнозі темпів їх росту при симптомній міомі матки для раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку.

Для вирішення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

1. На підставі ретроспективного дослідження медичної документації оцінити роль доплерометрії судин матки та міоми в прогнозуванні росту міоми матки

2. Дати оцінку особливостям васкуляризації матки та міоматозних вузлів при симптомній міомі матки за даними проспективного дослідження у жінок фертильного віку.

3. Дослідити показники експресії епігенетичних маркерів мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в клітинах міоматозних вузлів при симптомній міомі матки в залежності від віку, індексу маси тіла, кількості та розмірів міоматозних вузлів.

4. Визначити кореляцію між ступенем васкуляризації міоматозних вузлів та експресією мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в тканині міоматозних вузлів при симптомній міомі матки.

5. Оцінити роль визначення тканинної експресії мікроРНК та ступеня васкуляризації міоматозних вузлів з метою раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку.

У роботі були використані загально-клінічні, клініко-анамнестичні, інструментальні, молекулярно-генетичні, статистичні методи дослідження.

Дослідження склалося з 4 етапів. На 1-му етапі проведено ретроспективне вивчення історій хвороб 150 жінок із симптомною ММ віком від 25 до 50 років. Глибина пошуку – 5 років. На 2-му етапі було визначено досліджуваний контингент жінок та розділення їх на групи. На 3-му етапі проведено клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження у 28 прооперованих жінок репродуктивного віку з ММ, які склали основну групу та 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які увійшли до контрольної групи. На 4-му етапі було виконано аналіз та обробку отриманих результатів. Програма обстеження пацієнток відповідала чинним клінічним протоколам та рекомендаціям ACOG.

Ретроспективний аналіз показав, що середній вік пацієнток з міомою матки був ($38,0 \pm 0,61$) року, що дещо вищий за зазначений у літературі (від 33,5 до 36,1 року). Поясненням цього факту є частий безсимптомний перебіг захворювання, а також те, що жінка у переважній кількості випадків чекає на покращення симптомів. У 79,3 % жінок основною скаргою були аномальні

маткові кровотечі (АМК), які призводили до анемій, погіршення самопочуття та примушували пацієнтку звернутись за медичною допомогою, яка у більшості випадків носила хірургічний характер, досить часто радикальний. Третина жінок ретроспективної групи мали обтяжений спадковий анамнез по пухлинній патології міометрія (31,3 %). Трійку гінекологічних коморбідів в цій групі складали: хронічні запальні захворювання органів малого таза (34,0 %), дисплазія епітелію шийки матки (24,7 %) та гіперплазія ендометрія (18,0 %). Лідером екстрагенітальних коморбідів була гіпертонічна хвороба (29,3%).

Інформацію щодо локалізації, кількості та розмірів міоматозних вузлів зазвичай отримували під час ультрасонографічного дослідження. За результатами УЗД у 52,9 % жінок було діагностовано міому змішаної локалізації, а у 25,5 % – інтрамуральної. Стосовно кількості міоматозних вузлів, то переважали випадки з множинними вузлами (58,8 %) над одинарними вузлами (41,25 %). Середня кількість міоматозних вузлів склала $3,1 \pm 0,12$, при цьому найбільш частою комбінацією була або наявність декількох інтрамуральних/інтерстиціальних вузлів, або присутність інтрамурального та субмукозного вузла. Розміри міоматозних вузлів коливалися у межах 5-69 мм у діаметрі та складали в середньому $(38,1 \pm 0,81)$ мм. При оцінці даних щодо зміни розмірів вузлів впродовж терміну спостереження встановлено, що у 17,3 % випадках їх ріст із збільшенням об'єму пухлини в середньому на 25-30 %.

За результатами доплерометричного аналізу, у більшості пацієнток ретроспективної групи (76,5 %) міоматозні вузли мали виявлений периферичний кровотік, тоді як у 23,5 % випадків вузли були аваскулярними, слід зазначити, що у жодної з пацієнток не було виявлено центральної васкуляризації міоматозних вузлів.

Так як ріст пухлини зумовлений не лише станом кровопостачання, а й мітотичною активністю клітин, а також співвідношенням процесів проліферації та апоптозу, окрему увагу було приділено оцінці мітотичної активності клітин пухлини при гістологічному дослідженні операційних матеріалів. У 23,4 % випадках із загальної кількості було виявлено

проліферативну активність клітин міоматозного вузла. Дані вузли мали змішаний тип кровопостачання. Це дало підстави припустити, що наявність змішаного кровотоку в міоматозному вузлі потенційно може бути предиктором росту пухлини. Проте подальший аналіз гістологічної картини міоматозних вузлів із змішаним типом васкуляризації показав, що лише 25 % з них мали проліферативну активність, тоді як у 75 % - вона була відсутня. Таким чином, наявність васкуляризації у пухлині та її тип мають певний прогностичний потенціал, однак наразі їхня діагностична цінність у прогнозуванні подальшого розвитку патологічного процесу недостатня.

На третьому етапі було проведено клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження у 28 прооперованих жінок репродуктивного віку з ММ, які склали основну групу та 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які увійшли до контрольної групи. Вік обстежених жінок коливався від 29 до 52 років.

З метою проведення клініко-анамнестичного порівняльного аналізу було проведено розподіл пацієнток обох груп по підгрупах в залежності від: віку, ІМТ, кількості міоматозних вузлів, діаметра найбільшого міоматозного вузла. Результатом порівняльного аналізу даних основної та контрольної груп було виявлення відмінностей у характеристиках як менструального циклу так і самих менструацій. Так середня тривалість менструального циклу у основній групі була меншою в порівнянні з контролем ($(26,71 \pm 0,49)$ дня проти $(28,70 \pm 0,34)$ дня, $p < 0,01$), тоді як кількість менструальних циклів на рік була більшою – $13,80 \pm 0,29$ проти $12,77 \pm 0,15$ ($p < 0,01$). В основній групі у порівнянні з контрольною групою у 3,39 раза переважали болісні менструації ($p < 0,01$) та у 2,14 раза рясні менструації ($p < 0,03$). Аналіз спектру реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах показав, що кількість пацієнток з вагітностями в анамнезі у основній групі була менша, ніж в контролі у 1,40 раза ($p < 0,01$), а також число жінок, що народжували в основній групі було у 1,87 раза менше ($p < 0,01$), ніж у жінок контрольної групи. Інших суттєвих відмінностей між досліджуваними групами нами не було виявлено.

Аналіз коморбідних захворювань пацієнток основної групи показав, що серед екстрагенітальної патології на перший план виступала анемія, на неї страждали 42,86 % жінок, патологія серцево-судинної системи займала друге місце (35,71 %), захворювання щитоподібної залози – третє (21,43 %). Серед генітальних коморбідних станів на перший план в основній групі виступали АМК (57,14 %), друге місце посідав генітальний ендометріоз (35,71 %), третє – гіперпластичні процеси ендометрія (17,86 %). Окрім того, в основній групі прослідковувалась залежність коморбідів від віку. Так у пацієнток ≥ 40 років у 3,75 раза частіше зустрічалась патологія щитоподібної залози, тоді як анемія була діагностована у 1,8 раза частіше в групі < 40 років. Аналіз розподілу супутньої гінекологічної патології в залежності від віку виявив, що у прооперованих жінок з ММ віком < 40 років у 2,67 раза частіше зустрічався зовнішній генітальний ендометріоз, ніж у пацієнток ≥ 40 років ($p < 0,01$).

Результати УЗД показали, що більшість жінок основної групи дослідження (67,86 %) мали більше двох міоматозних вузлів ($p < 0,01$).

За даними доплерометрії у 82,2 % пацієнток основної групи домінантний вузол був судинним, а у 17,8 % - безсудинним. Аналізуючи тип васкуляризації у кожному конкретному випадку, нами було встановлено, що у 61,1 % випадках васкулярних домінантних міоматозних вузлів визначалась лише периферична васкуляризація, тоді як у 27,4 % осіб - як периферична, так і центральна васкуляризація, а от центральна васкуляризація домінантного вузла була виявлена у 11,5 % пацієнток. Нами було встановлено, що середня швидкість кровотоку по маткових артеріях становила $(40,17 \pm 1,47)$ см/с в основній групі при індексі резистентності (ІР) $0,73 \pm 0,02$ та пульсаційному індексі (ПІ) $1,45 \pm 0,09$, тоді як в контрольній групі середня швидкість кровотоку по маткових артеріях становила $(20,35 \pm 0,25)$ см/с при ІР $0,49 \pm 0,01$ та ПІ $1,18 \pm 0,01$, що свідчило про підвищену інтенсивність кровообігу по судинах матки пацієнток основної групи у зв'язку з наявністю екстрамаси.

На основі аналізу літератури та баз даних щодо ролі мікроРНК при рості ММ, нами для досліджень було обрано мікроРНК-29b та мікроРНК-146a.

В подальшому, для проведення епігенетичного дослідження, з метою вивчення експресії мікроРНК-29b та -146a в пухлинній тканині використовуввся метод ПЛР у режимі реального часу та визначення можливої кореляції показників доплерометрії та результатів епігенетичного дослідження у хворих на ММ було рандомізовано відібрано 28 пацієнток. За результатами дослідження у більшості зразків тканини міоматозних вузлів експресія мікроРНК-29b була в межах 2-7 у.о. (71,42 %, $p < 0,05$) та мікроРНК-146a в діапазоні 30-67 у.о. (75,0 %, $p < 0,05$). Подальший аналіз показав відсутність залежності експресії мікроРНК-29b та -146a від віку, кількості та розміру міоматозних вузлів, проте, прослідковувалась чітка кореляція рівнів обох досліджуваних мікроРНК з ІМТ хворих. Аналіз суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a дозволив сформувати когорти хворих, у яких ці показники мали прогностичне значення. Так, у 90 % зразків з показниками експресії мікроРНК-29b на рівні 2-6 у.о. та мікроРНК-146a на рівні 30-75 у.о. було виявлено три або більше міоматозних вузлів, стільки ж відсотків хворих із експресією мікроРНК-29b 2-6 од. та мікроРНК-146a 20-75 у.о. мали розмір найбільшого вузла більше 7×5 см. В результаті аналізу залежності експресії мікроРНК-29b та -146a від характеристик кровотоку матки нами було встановлено, що при більш високій лінійній швидкості артеріального кровотоку в маткових артеріях експресія мікроРНК-29b збільшувалась у 1,82 раза, також прослідковувався прямий кореляційний зв'язок експресії мікроРНК-29b із ІР судин матки ($r = 0,53$ $p < 0,05$) та ПІ ($r = 0,53$ $p < 0,05$). Стосовно мікроРНК-146a таких закономірностей не було виявлено.

Було досліджено особливості експресії мікроРНК-29b та -146a в зразках тканин ММ в асоціації із показниками кровотоку найбільшого вузла. Було встановлено, що експресія мікроРНК-29b не залежала від середньої швидкості артеріального кровотоку у вузлі, ІР та ПІ судин вузла, тоді як експресія мікроРНК-146a обернено корелює із середньою швидкістю кровотоку у вузлі та ПІ судин найбільшого міоматозного вузла ($r = -0,48$, $p < 0,05$).

Питання про доцільність клінічного застосування епігенетичних маркерів прогнозу залишається відкритим. Отримані нами результати

дозволяють зробити висновок про необхідність поряд з патогістологічним дослідженням оцінювати також експресію мікроРНК, зокрема мікроРНК-29b та мікроРНК-146a.

Наукова новизна представленої роботи полягає в тому, що вперше визначені закономірності клінічного перебігу ММ в залежності від характеристик локального кровотоку та експресії мікроРНК. Вперше проведено пошук кореляції між ступенем васкуляризації та показниками експресії епігенетичних маркерів в міоматозних вузлах при симптомній ММ. Вперше науково обгрунтовано принципово нові алгоритми прогнозування темпу зростання міоматозних вузлів з урахуванням їх васкуляризації та наявних епігенетичних змін.

Практичне значення отриманих результатів. Спираючись на результати досліджень ступеня васкуляризації міоматозних вузлів методом доплерометрії, дослідження експресії епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів при симптомній ММ, а також на виявлену кореляцію між вивченими показниками, доведено можливість прогнозування темпу росту ММ з метою раціонального ведення таких хворих у повсякденній клінічній практиці, що в свою чергу дозволить покращити якість гінекологічної допомоги жінкам з ММ.

Результати дослідження впроваджені в клінічній практиці БМЦ ОНМедУ в гінекологічному відділенні та у відділенні інвазивних методів діагностики та лікування, КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради, м.Одеси, КНП «Міська клінічна лікарня №11» Одеської міської ради, м.Одеса.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології та клінічних базах Одеського національного медичного університету МОЗ України, при навчанні здобувачів вищої освіти, лікарів-інтернів, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Ключові слова: гіперпроліферативні захворювання матки, лейоміома

матки, порушення менструального циклу, аномальні маткові кровотечі, репродуктивна функція, ультразвукове дослідження, доплер, васкуляризація лейміоматозних вузлів, міометрій, епігенетика, експресія мікроРНК, прогнозування росту, хірургія, гістероскопія, консервативна міомектомія.

ABSTRACT

Salekh O.S. Clinical and Pathogenetic Substantiation of the Prognosis of Uterine Fibroid Development. – A Qualification Research Paper Submitted in Manuscript Form.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology" - Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2025.

Uterine fibroids (UF) are a common benign disease of the female reproductive organs, frequently diagnosed in women of reproductive age. The incidence rate varies from 20 % to 50 %, though a significant number of cases may remain undiagnosed due to an asymptomatic course. UF is one of the leading causes of hysterectomy, which results in the loss of reproductive function and contributes to the development of psycho-emotional disorders.

Current treatment trends are focused on less invasive interventions. In recent years, there has been a trend toward the "rejuvenation" of fibroids, which negatively affects women's reproductive potential and increases the risk of infertility.

Assessing the growth rate of fibroid nodules is an important diagnostic task, for which Doppler ultrasonography is widely used to evaluate uterine blood flow. Additionally, epigenetic and molecular-biological markers are being studied, particularly microRNAs, which play a key role in the pathogenesis of uterine fibroids and may contribute to improving the diagnosis and treatment of the disease.

The aim of the study was to determine the role of tissue microRNA expression and the degree of vascularization of uterine fibroid nodules in predicting their growth rate in symptomatic uterine fibroids, in order to inform the rational selection of treatment strategies for women of reproductive age.

To achieve this aim, the following objectives were set:

1. Assess the role of uterine and leiomyoma vascular Doppler studies in predicting leiomyoma growth based on retrospective medical record analysis.

2. Evaluate the characteristics of uterine and leiomyomatous nodule vascularization in symptomatic uterine leiomyoma in women of reproductive age, using prospective study data.
3. Investigate the expression of epigenetic markers, microRNA-29b and microRNA-146a, in leiomyoma cells depending on patient age, body mass index, and the number and size of nodules.
4. Determine the correlation between the degree of vascularization of leiomyomatous nodules and the expression levels of microRNA-29b and microRNA-146a in leiomyoma tissue.
5. Assess the potential of combining tissue microRNA expression and nodule vascularization data to guide rational therapeutic strategies in women of reproductive age.

A range of general clinical, clinical-anamnestic, instrumental, molecular-genetic, and statistical research methods were used in this study.

The research consisted of four stages. At the first stage, a retrospective analysis of medical records of 150 women aged 25 to 50 years with symptomatic uterine fibroids (UF) was conducted. The retrospective period covered 5 years. At the second stage, the study cohort was determined, and the women were divided into groups. At the third stage, clinical, instrumental, and laboratory examinations were carried out in 28 surgically treated women of reproductive age with UF (main group) and 30 conditionally gynecologically and somatically healthy women who comprised the control group. At the fourth stage, analysis and statistical processing of the obtained results were performed. The examination protocol followed current clinical guidelines and ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) recommendations.

The retrospective analysis revealed that the mean age of patients with uterine fibroids was (38.0 ± 0.61) years, which is slightly higher than that reported in the literature (33.5 to 36.1 years). This may be explained by the frequently asymptomatic course of the disease and the tendency of women to delay seeking medical care until symptoms become more pronounced. In 79.3 % of cases, the main complaint was abnormal uterine bleeding (AUB), which led to the development of

anemia, deterioration of general well-being, and ultimately prompted the patients to seek medical assistance, which in most cases involved surgical intervention, often of a radical nature. A positive family history of myometrial tumors was found in 31.3 % of women in the retrospective group. The most common gynecological comorbidities included: chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (34.0 %), cervical epithelial dysplasia (24.7 %), endometrial hyperplasia (18.0 %). Among extragenital comorbidities, hypertensive disease was the most prevalent, found in 29.3 % of cases.

Information regarding the location, number, and size of fibroid nodules was primarily obtained through ultrasonographic examination. According to ultrasound findings, 52.9 % of women were diagnosed with fibroids of mixed localization, while 25.5 % had intramural fibroids. In terms of the number of fibroid nodules, multiple fibroids (58.8 %) were more common than solitary nodules (41.25%). The average number of fibroid nodules per patient was 3.1 ± 0.12 . The most frequent combinations included either multiple intramural/interstitial nodules or the presence of both an intramural and a submucosal nodule. The diameter of fibroid nodules ranged from 5 mm to 69 mm, with a mean size of (38.1 ± 0.81) mm. An analysis of nodule growth over the observation period showed that in 17.3% of cases, the nodules increased in size, with an average volume growth of approximately 25–30 %.

According to the results of Doppler analysis, the majority of patients in the retrospective group (76.5 %) had fibroid nodules with detectable peripheral blood flow, whereas in 23.5 % of cases, the nodules were avascular. It is noteworthy that no cases of central vascularization of fibroid nodules were detected in any of the patients.

Since tumor growth is determined not only by vascular supply, but also by mitotic activity of tumor cells and the balance between proliferation and apoptosis, special attention was given to the assessment of mitotic activity in fibroid cells during histological examination of surgical specimens. Proliferative activity of fibroid cells was detected in 23.4 % of all examined cases. These nodules demonstrated a mixed type of vascularization. This finding suggested that the

presence of mixed blood flow in a fibroid nodule may potentially serve as a predictor of tumor growth. However, further analysis of the histological patterns of fibroid nodules with mixed vascularization revealed that only 25 % of them exhibited proliferative activity, while 75 % did not. Thus, while the presence and type of vascularization in fibroid nodules may carry some prognostic potential, their diagnostic value in predicting the further progression of the pathological process remains limited at this stage.

At the third stage, clinical, instrumental, and laboratory examinations were conducted in 28 surgically treated women of reproductive age with uterine fibroids (UF), who constituted the main group, and in 30 conditionally gynecologically and somatically healthy women, who formed the control group. The age of the examined women ranged from 29 to 52 years.

For the purpose of conducting a clinical and anamnestic comparative analysis, the patients in both groups were subdivided into subgroups based on the following parameters: age, body mass index (BMI), number of fibroid nodules, and diameter of the largest fibroid nodule. The comparative analysis of data from the main and control groups revealed significant differences in both the characteristics of the menstrual cycle and the nature of menstruation. The mean menstrual cycle length in the main group was significantly shorter compared to the control group: (26.71 ± 0.49) days vs. (28.70 ± 0.34) days, $p < 0.01$. Correspondingly, the number of menstrual cycles per year was higher in the main group: 13.80 ± 0.29 vs. 12.77 ± 0.15 , $p < 0.01$. Painful menstruation was observed 3.39 times more frequently in the main group than in the control group ($p < 0.01$), while heavy menstrual bleeding occurred 2.14 times more often ($p < 0.03$). An analysis of reproductive function in the studied groups showed that the number of patients with pregnancies in their medical history was 1.40 times lower in the main group compared to the control group ($p < 0.01$). Similarly, the number of women who had given birth was 1.87 times lower in the main group than in the control group ($p < 0.01$). No other significant differences between the groups were identified.

An analysis of comorbid conditions in patients of the main group revealed that among extragenital pathologies, anemia was the most common, affecting 42.86 %

of women. Cardiovascular diseases ranked second (35.71 %), followed by thyroid disorders in third place (21.43 %). Among gynecological comorbidities, abnormal uterine bleeding (AUB) was the most prevalent in the main group (57.14 %), followed by genital endometriosis (35.71 %) and endometrial hyperplastic processes (17.86 %). In addition, a relationship between comorbidities and age was observed within the main group. Specifically, thyroid pathology was 3.75 times more frequent in patients aged ≥ 40 years, whereas anemia was 1.8 times more common in women aged < 40 years. Analysis of the distribution of gynecological comorbidities by age showed that among surgically treated women with UF aged < 40 years, external genital endometriosis was diagnosed 2.67 times more frequently than in patients aged ≥ 40 years ($p < 0.01$).

Ultrasound examination revealed that the majority of women in the main study group (67.86 %) had more than two fibroid nodules ($p < 0.01$).

According to Doppler data, the dominant fibroid nodule was vascular in 82.2 % of patients in the main group, and avascular in 17.8 % of cases. When analyzing the type of vascularization in each individual case, it was found that: in 61.1 % of vascular dominant fibroids, only peripheral vascularization was detected; in 27.4 %, both peripheral and central vascularization were observed; isolated central vascularization of the dominant nodule was found in 11.5 % of patients. It was established that the mean blood flow velocity in the uterine arteries in the main group was (40.17 ± 1.47) cm/s, with a Resistance Index (RI) of 0.73 ± 0.02 and a Pulsatility Index (PI) of 1.45 ± 0.09 . In contrast, in the control group, the mean uterine artery blood flow velocity was (20.35 ± 0.25) cm/s, with an RI of 0.49 ± 0.01 and a PI of 1.18 ± 0.01 . These findings indicate a significantly increased uterine vascular perfusion in patients of the main group, which may be attributed to the presence of extramass uterine structures (i.e., fibroids).

Based on a literature review and database analysis regarding the role of microRNAs in the growth of uterine fibroids (UF), microRNA-29b and microRNA-146a were selected for further investigation.

Subsequently, for the epigenetic study aimed at assessing the expression levels of microRNA-29b and microRNA-146a in fibroid tissue, real-time PCR was

employed. To explore potential correlations between Doppler ultrasound parameters and epigenetic findings, 28 patients with UF were randomly selected. The study revealed that in the majority of fibroid tissue samples: microRNA-29b expression ranged from 2 to 7 relative units in 71.42 % of cases ($p < 0.05$), microRNA-146a expression ranged from 30 to 67 relative units in 75.0 % of samples ($p < 0.05$). Further analysis demonstrated no significant association between the expression levels of either microRNA and patient age, number of fibroid nodules, or size of the nodules. However, a clear correlation was observed between the expression levels of both microRNAs and the body mass index (BMI) of the patients. Analysis of combined expression of microRNA-29b and microRNA-146a allowed for the identification of patient cohorts in which these markers had prognostic significance. In 90% of tissue samples with microRNA-29b expression levels between 2–6 units and microRNA-146a between 30–75 units, three or more fibroid nodules were detected. Similarly, 90% of patients with microRNA-29b levels of 2–6 units and microRNA-146a levels of 20–75 units had a dominant fibroid measuring more than 7×5 cm. Upon evaluating the relationship between microRNA expression and uterine blood flow characteristics, it was found that: higher linear blood flow velocity in the uterine arteries was associated with a 1.82-fold increase in microRNA-29b expression; a direct correlation was also established between microRNA-29b expression and both the Resistance Index (RI) ($r = 0.53$, $p < 0.05$) and the Pulsatility Index (PI) ($r = 0.53$, $p < 0.05$). No such correlations were observed for microRNA-146a.

The features of microRNA-29b and microRNA-146a expression were investigated in uterine fibroid tissue samples in association with blood flow parameters of the largest fibroid nodule. It was found that the expression of microRNA-29b did not depend on the mean arterial blood flow velocity, Resistance Index (RI), or Pulsatility Index (PI) of the nodule vessels. In contrast, the expression of microRNA-146a showed an inverse correlation with both the mean blood flow velocity in the nodule and the PI of the vessels of the largest fibroid nodule ($r = -0.48$, $p < 0.05$).

The question of the clinical utility of epigenetic prognostic markers remains open. Our results suggest that alongside histopathological examination, it is

necessary to assess the expression of microRNAs, particularly microRNA-29b and microRNA-146a.

The scientific novelty of the presented work lies in the fact that, for the first time, patterns of the clinical course of uterine fibroids (UF) were identified depending on the characteristics of local blood flow and microRNA expression. For the first time, a correlation between the degree of vascularization and the expression levels of epigenetic markers in fibroid nodules in symptomatic UF was investigated. Additionally, novel scientifically substantiated algorithms for predicting the growth rate of fibroid nodules have been developed, taking into account their vascularization and existing epigenetic changes.

Practical significance of the obtained results:

Based on the results of studies on the degree of vascularization of uterine fibroid nodules using Doppler ultrasound, the expression of epigenetic markers in fibroid tissue in symptomatic uterine fibroids, and the identified correlation between these parameters, the possibility of predicting the growth rate of uterine fibroids has been demonstrated. This allows for rational management of such patients in routine clinical practice, which in turn will improve the quality of gynecological care for women with uterine fibroids.

The results of the study have been implemented in clinical practice at the Biomedical Center of Odessa National Medical University in the gynecology department and the department of invasive diagnostic and therapeutic methods; at the Municipal Maternity Hospital No. 5 of the Odessa City Council, Odessa; and at the Municipal Clinical Hospital No. 11 of the Odessa City Council, Odessa.

The theoretical and practical provisions of this dissertation work are utilized in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology and clinical bases of Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. They are incorporated into the training of higher education students, medical interns, and in the continuing professional development programs for obstetricians-gynecologists through thematic advanced training courses and webinars.

Key words: hyperproliferative diseases of the uterus, uterine leiomyoma, menstrual cycle disorders, abnormal uterine bleeding, reproductive function, ultrasonography, Doppler, vascularization of leiomyomatous nodules, myometrium, epigenetics, microRNA expression, growth prediction, surgery, hysteroscopy, conservative myomectomy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Салех ОС, Железов ДМ, Гладчук ІЗ, Волянська АГ. Тераностика лейоміоми матки: сьогодення та майбутнє. Репродуктивна ендокринологія. 2023;69(4):95-103. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.95-103>. (СКОПУС) *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
2. Gladchuk IZ, Salekh OS. Clinical observation of benign metastatic leiomyoma. Klinichna khirurhiia. 2022;89(11-12):61-3. doi: 10.26779/2522-1396.2022.11-12.61 *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
3. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Салех ОС. Зв'язок експресії мікроРНК-29В та -146А з клінікопатологічними характеристиками хворих на міому матки. Одеський медичний журнал. 2023;183(2):26-30. doi: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2023-2-4> *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
4. Salekh OS. The role of dopplerometry in the assessment of local hemodynamics in patients with uterine fibroids. Одеський медичний журнал. 2025;193(2):27-30. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-4> *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

5. Салех ОС, Онищенко ЮВ. Можливості використання ультразвукової доплерометрії в прогнозуванні клініко-патогенетичних варіантів росту міоми матки. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти

клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького; 2021 квіт. 22-23; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2021. с. 111-2. *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).*

6. Гладчук ІЗ, Салех ОС. Пошук можливої кореляції між епігенетичними та доплерометричними показниками у пацієнток з міомою матки репродуктивного віку. В: Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 листоп. 24-25; Івано-Франківськ, Яремче, Україна. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2022 *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).*

7. Салех ОС. Клінічний випадок: дороякісна метастазуюча лейоміома матки. Варіант казуїстики? В: Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії. Матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 жовт. 27-28; Київ, Україна. URL:: <https://aagu.online/tpost/160zmazgo1-klchnii-vipadok-dobroyaksna-metastazuyu>

8. «Кореляція епігенетичних та доплерометричних показників у пацієнток з міомою матки репродуктивного віку», Салех О.С., Гладчук І.З., Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок», м. Київ, Україна, 24 листопада 2022 р. *(Дисертантом проведено літературний пошук, написано та підготовлено матеріали презентації, виступ на конференції).*

9. «Доброякісна метастазуюча лейоміома. Клінічний випадок» Салех О.С., Гладчук І.З., Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок», м. Київ, Україна, 21 квітня 2023 р. *(Дисертантом проведено*

літературний пошук, написано та підготовлено матеріали презентації, виступ на конференції).

10. «Епігенетична регуляція клітинної проліферації у хворих на міому матки» Салех О.С., Гладчук І.З., II-а міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора О.О. Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі «4П» концепції системи охорони здоров'я», м. Одеса, Україна, 28-29 квітня 2023 р. *(Дисертантом проведено літературний пошук, написано та підготовлено матеріали презентації, виступ на конференції).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Gladchuk IZ, Salekh OS. Prediction of uterine myoma growth rate: what's new? (Literature review). J Educ Health Sport. 2024;52:254-66. doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.52.111> *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 МІОМА МАТКИ: ОСНОВНІ МЕТОДИ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..	33
1.1. Епідеміологія та етіопатогенез міоми матки.....	33
1.2. Основні критерії класифікації міоми матки.....	40
1.3. Характер клінічних проявів міоми матки.....	45
1.4. Методи діагностики міоми матки.....	49
1.5. Етіопатогенез міоми матки.....	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1. Дизайн дослідження.....	59
2.2. Матеріал проспективного дослідження.....	60
2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	62
2.4. Метод кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі для визначення експресії мікроРНК.....	64
2.5. Медико-статистична обробка результатів дослідження	67
РОЗДІЛ 3 РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИМПТОМНОЇ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ.....	68
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	91
4.1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки.....	91
4.2. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від віку.....	98
4.3. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від індексу маси тіла.....	105

4.4. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від кількості міоматозних вузлів.....	113
4.5. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла.....	120
РОЗДІЛ 5 СТУПІНЬ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ТА ЕКСПРЕСІЇ ЕПІГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ В МІОМАТОЗНИХ ВУЗЛАХ ПРИ СИМПТОМНІЙ МІОМІ МАТКИ.....	128
5.1. Оцінка васкуляризації міоматозних вузлів методом доплерометрії.....	128
5.2. Дослідження зв'язку експресії епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів та клінічних характеристик пацієнток з симптомною міомою матки.....	133
5.3. Визначення кореляції між ступенем васкуляризації та експресією епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів при симптомній міомі матки.....	142
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	152
ВИСНОВКИ	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	167
ДОДАТОК А ФОРМА ПЕРВИННОЇ ОБЛІКОВОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ № 003-6/о	192
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	196
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	197
ДОДАТОК Д АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ	—	аланін-аміотрансфераза
АМГ	—	антимюлерів гормон
АМК	—	аномальна маткова кровотеча
АСТ	—	аспартат-аміотрансфераза
АЧТЧ	—	активований частковий тромбопластичний час
ВМС	—	внутрішньо-маткова система
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВХНК	—	варикозна хвороба нижніх кінцівок
ГГТ	—	гама-глутамілтрансфераза
ГІМ	—	гострий інфаркт міокарда
ГПЕ	—	гіперпластичні процеси ендометрія
ГПМК	—	гостре порушення мозкового кровообігу
ГХ	—	гіпертонічна хвороба
ДДМЗ	—	доброякісна дисплазія молочної залози
ДОА	—	деформуючий остеоартроз
ДПЯ	—	доброякісні пухлини яєчника
ДШМ	—	дисплазія шийки матки
ЕМА	—	емболізація маткових артерій
ЕТ-1	—	ендотелін-1
ЕМП	—	епітеліально-мезенхімальним переходом
ЖКХ	—	жовчнокам'яна хвороба
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІПП	—	інгібітори протонної помпи
ІР	—	Індекс резистентності
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
КДК	—	кольорове доплерівське картування
КТ	—	комп'ютерна томографія

ЛГ	—	лютеїнізуючий гормон
ЛМ	—	лейоміома
ЛФ	—	лужна фосфатаза
ММ	—	міома матки
МРА	—	магнітно-резонансна ангіографія
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МС	—	метаболический синдром
НПЗП	—	нестероїдні протизапальні препарати
ОМТ	—	органи малого таза
ПІ	—	пульсацийний індекс
ПЛР	—	полімеразна ланцюгова реакція
ПОХ	—	поширений остеохондроз хребта
РМЗ	—	рак молочної залози
РНК	—	рибонуклеїнова кислота
СКХ	—	сечокам'яна хвороба
Т3	—	трийодтиронін
Т4	—	тироксін
ТТГ	—	тиреотропний гормон
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ФСГ	—	фолікулостимулюючий гормон
ХЗЗОМТ	—	хронічні запальні захворювання органів малого таза
ЦД	—	цукровий діабет
ЧЗК	—	час згортання крові
ACOG	—	American College of Obstetrics and Gynecology
AUC	—	area under curve
BML	—	доброякісна метастазуюча лейоміома
CCND1	—	ген цикліну D1
CD	—	кластер диференціювання
CDK8	—	Cyclin-Dependent Kinase 8
CD34	—	білок, який кодується однойменним геном

CpG	–	cytosine-phosphate-guanine
CYP1B1	–	Cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1
DES	–	ген десміну
DNMT	–	DNA (cytosine-5)-methyltransferase
DPL	–	дисемінований перитонеальний лейоміоматоз
E2F1	–	фактор транскрипції E2F1
EMA	–	Epithelial Membrane Antigen
ER	–	рецептори до естрогену
ESGE	–	European Society for Gynaecological Endoscopy
ESHRE	–	European Society of Human Reproduction and Embryology
ESR2	–	ген бета-рецептора до естрогену
FBLN5	–	Fibulin-5
FIGO	–	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GCP	–	Good Clinical Practice
GnRH	–	gonadotropin releasing hormone
HGMA2	–	група високої рухливості AT-hook 2
IVL	–	внутрішньовенний лейоміоматоз
MED12	–	Mediator complex subunit 12
MRI- HIFU	–	Magnetic resonance (MR)-high-intensity focused ultrasound (HIFU)
mTOR	–	Mechanistic target of rapamycin kinase
NFD	–	Nephrogenic Fibrosing Dermopathy
NPV	–	non-perfusing volume
NSF	–	Nephrogenic systemic fibrosis
SMAD	–	внутрішньоклітинні білки, що трансдукують позаклітинні сигнали від TGF- β у ядро, де вони активують далі транскрипцію гена
PALM- COEIN	–	Polyp; Adenomyosis; Leiomyoma; Malignancy and Hyperplasia; Coagulopathy; Ovulatory dysfunction; Endometrial; Iatrogenic; and Not otherwise classified

PDGF	–	тромбоцитарний фактор росту
PGF2 α	–	простогландин F2 α
PL	–	паразитарна лейоміома
PTEN	–	phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
PI3K/AKT	–	Phosphoinositide 3-kinase/ Protein kinase B
RAD	–	"RADiation repair" genes
RAS	–	rat sarcoma virus oncogene homolog
ROC	–	receiver operating characteristic
RPL	–	заочеревинний лейоміоматоз
SIR	–	Signal Intensity Ratio
SRCAP	–	Snf2 related CREBBP activator protein)
STAT6	–	Signal transducer and activator of transcription 6
STEP-W	–	size, topography, extension, penetration, wall
TGF β	–	трансформуючий фактор росту- β
TIMP2	–	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2
TTF-1	–	thyroid transcription factor-1
US-HIFU	–	ultrasound high-intensity focused ultrasound
VEGF	–	фактор росту ендотелію судин
VFI	–	vascularization flow index
WNT	–	Wingless/Integrated
YEATS4	–	YEATS domain containing 4
ZEB	–	Zinc finger E-box-binding homeobox
ZNHIT1	–	Zinc Finger HIT-Type Containing 1

ВСТУП

Актуальність теми. Міома матки (ММ) залишається актуальною проблемою сучасної гінекології та репродуктології, оскільки є найпоширенішим доброякісним пухлинним захворюванням жіночих статевих органів [93, 191, 209]. За різними літературними даними, частота ММ у жінок репродуктивного віку становить від 20 до 50 %, хоча відсоток справжньої захворюваності значно вищий, оскільки дана нозологічна форма може мати безсимптомний перебіг, а отже не діагностовані випадки [88, 162].

Наявність цього захворювання до сьогодні залишається одним із головних показань до гістеректомії, в тому числі і в дітородному віці (28 %) [93, 194, 209,], що призводить не тільки до втрати репродуктивної та менструальної функції, а й до виражених вегето-судинних та психоемоційних порушень [62, 193]. Проте, в сучасній гінекологічній практиці в останні десятиліття спостерігається напруженість на проведення менш травматичних оперативних втручань у цієї категорії жінок [47, 93, 191, 198, 209].

ММ вважалась патологією жінок пременопаузального віку, але останнім часом відстежується тенденція до «омолодження» даної патології [88, 93, 128, 162, 209]. Середній вік діагностування міоми матки складає 32-33 роки, при цьому слід зазначити, що середній період розвитку пухлини дорівнює 5 років [88, 162]. «Омолодження» міоми матки вплинуло на репродуктивний потенціал жінок, про що свідчить діагностування первинного або вторинного безпліддя у 20-30 % пацієнток з вищезгаданою патологією [93, 209, 215]. Окрім того, до цього можна додати цілу низку можливих ускладнень, які супроводжують вагітність та розродження у жінок з міомою матки [2, 7, 20].

На сьогоднішній день багато питань щодо розвитку ММ є відкритими і одне з них – «Як прогнозувати швидкість росту міоматозного вузла?» [5, 19, 88].

Важливе значення для раціонального вибору лікувальної тактики у жінок репродуктивного віку з ММ має комплексна діагностика стану

міоматозного вузла, у тому числі оцінка його кровопостачання та можливого темпу росту [5, 209].

Ріст міоматозних вузлів напряду залежить від збільшення кровотоку в судинній системі матки [82, 116]. На сьогоднішній день ультразвукова доплерометрія широко використовується в клінічній практиці для оцінки характеру функціональних порушень в різних органах та системах шляхом інтерпретації показників швидкості кровотоку в різних відділах судинного русла. Даний метод є також високоінформативним при діагностиці пухлинних захворювань жіночої статеві системи, у тому числі міоми матки [23, 82, 156]. Ультразвукова доплерометрія дозволяє виявити артеріальні судини двох видів:

- ті, що живлять міому матки, вони виникають з судинної сітки міометрія та формують область ангіогенезу у вигляді правильного кільця на периферії міоматозного вузла;
- центральні внутрішньопухлинні судини, які розвиваються у відповідь на ангіогенну активність пухлинних клітин [156].

Це в свою чергу відкриває перспективу неінвазивної діагностики та прогнозування подальшого зростання міоматозного вузла [5, 82, 156].

ММ є мультифакторним захворюванням статеві системи жінки [44, 93, 146, 209]. На сьогоднішній день роль епігенетичного фактора в патогенезі міоми матки є доведеним, але недостатньо вивченим [115, 138, 210]. Зокрема, встановлено, що важливу роль в патобіології міоми матки відіграють зміни співвідношення експресії мікроРНК, як ключового фактора регуляції експресії генів [12, 102, 115]. Дослідження експресії епігенетичних та молекулярно-біологічних маркерів у клітинах фіброматозних вузлів при міомі матки є необхідним пунктом для більш точного розуміння розвитку міоми матки з подальшим використанням в діагностичних та лікувальних цілях.

Враховуючи той факт, що епігенетика є відносно новим напрямком в вивченні патогенезу міоми матки, а доплерометрія - високоінформативний метод діагностики порушень (посилення або зниження) кровоплину у ділянках

патологічного процесу, що вкрай важливо для росту пухлин, визначення кореляційних залежностей між ними є вельми актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідницької роботи теми кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету «Вдосконалення методу профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (2018-2022 рр., № державної реєстрації 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023-2027 рр., № державної реєстрації 0122U201370). Здобувачка була співавтором зазначеної теми.

Мета дослідження: визначення ролі тканинної експресії мікроРНК та ступеня васкуляризації міоматозних вузлів у прогнозі темпів їх росту при симптомній міомі матки для раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку.

Завдання дослідження:

1. На підставі ретроспективного дослідження медичної документації оцінити роль доплерометрії судин матки та міоми в прогнозуванні росту міоми матки.
2. Дати оцінку особливостям васкуляризації матки та міоматозних вузлів при симптомній міомі матки за даними проспективного дослідження у жінок фертильного віку
3. Дослідити показники експресії епігенетичних маркерів мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в клітинах міоматозних вузлів при симптомній міомі матки в залежності від віку, індексу маси тіла, кількості та розмірів міоматозних вузлів.
4. Визначити кореляцію між ступенем васкуляризації міоматозних вузлів та експресією мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в тканині міоматозних вузлів при симптомній міомі матки.

5. Оцінити роль визначення тканинної експресії мікроРНК та ступеня васкуляризації міоматозних вузлів з метою раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку.

Об'єкт дослідження: міома матки у жінок фертильного віку.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, ступінь васкуляризації міоматозних вузлів, процеси патоморфозу ММ, епігенетичні зміни у клітинах міоматозних вузлів при симптомній міомі матки у жінок фертильного віку.

Методи дослідження: загально-клінічні, клініко-анамнестичні, інструментальні (УЗД малого тазу та кольорове доплерівське картування), патогістологічні дослідження, молекулярно-генетичні (дослідження експресії мікроРНК у пухлинній тканині методом ПЛР у реальному часі), медико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначені закономірності клінічного перебігу ММ в залежності від характеристик локального кровотоку та експресії мікроРНК. Вперше проведено пошук кореляції між ступенем васкуляризації та показниками експресії епігенетичних маркерів в міоматозних вузлах при симптомній ММ. Вперше науково обгрунтовано принципно нові алгоритми прогнозування темпу зростання міоматозних вузлів з урахуванням їх васкуляризації та наявних епігенетичних змін.

Практичне значення отриманих результатів. Спираючись на результати досліджень ступеню васкуляризації міоматозних вузлів методом доплерометрії, дослідження експресії епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів при симптомній ММ, а також на виявлену кореляцію між вивченими показниками, доведено можливість прогнозування темпу росту ММ з метою раціонального ведення таких хворих у повсякденній клінічній практиці, що в свою чергу дозволить покращити якість гінекологічної допомоги жінкам з ММ.

Результати дослідження впроваджені в клінічній практиці БМЦ ОНМедУ в гінекологічному відділенні та у відділенні інвазивних методів

діагностики та лікування, КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради, м.Одеси, КНП «Міська клінічна лікарня №11» Одеської міської ради, м.Одеса.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології та клінічних базах Одеського національного медичного університету МОЗ України, при навчанні здобувачів вищої освіти, лікарів-інтернів, в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником визначені напрямки дослідження, сформульовані цілі та завдання. Авторкою самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи та патентно-інформаційний пошук, виконано клінічні дослідження, набір матеріалу для епігенетичних досліджень. Самостійно проведена статистична обробка отриманих результатів, їх узагальнення. Висновки та основні положення дисертації сформульовані разом із науковим керівником.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення і висновки дисертаційної роботи були оприлюднені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 110-річчю з дня народження І. В. Савицького (Одеса, 2021); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії» (Івано-Франківськ, Яремче, 2022); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (Київ, 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць: 4 статті у виданнях, рекомендованих ДАК України (1 – у виданні SCOPUS), 1 стаття – у закордонному фаховому виданні країни ЄС, 3 тези, 1 стендова доповідь у матеріалах конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 202 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису

матеріалів і методів дослідження, ретроспективного та проспективного дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 215 джерел і займає 25 сторінок. Дисертація містить 62 таблиці і 25 рисунків. Основний текст дисертації складає 139 сторінок.

РОЗДІЛ 1

МІОМА МАТКИ: ОСНОВНІ МЕТОДИ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія та етіопатогенез міоми матки

ММ є найпоширенішою пухлиною органів малого таза у жінок репродуктивного віку, яка вражає велику кількість жінок у всьому світі [20, 88, 93, 128, 162, 191, 209]. На ММ страждає від 20 до 25 % жінок репродуктивного віку та майже 70 % жінок у віці 50 років [29, 88, 162, 186, 209]. Поширеність ММ у різних країнах світу значно відрізняється (від 4,5 % до 75,0 %) в залежності від соціально-економічних умов, стану інфраструктури медичної галузі, методу збору даних (результати гістеректомій, скринінгового УЗД) та цільового контингенту епідеміологічного дослідження [59, 88, 128, 162]. Виявлено більше 30 категорій факторів ризику ММ, в тому числі: негроїдна раса, раннє менархе, обтяжений спадковий анамнез, вплив ксено- та фітоестрогенів, ожиріння та/або метаболічний синдром, куріння, низький паритет, період перименопаузи, вживання комбінованих оральних контрацептивів (КОК), цервікальна неоплазія, синдром полікістозних яєчників, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, тощо [88, 95, 122, 162, 163, 209].

Лише в США щорічні витрати на охорону здоров'я, пов'язані з ММ, оцінюються приблизно у 34 мільярди доларів США [196]. В Україні точна статистика поширення ММ у жіночій популяції не ведеться, за оцінками деяких фахівців у країні ММ наявна у 15–17 % жінок віком понад 30 років і у 30–35 % жінок передменопаузального віку [11, 111, 118]. Запорожченко М.Б. (2015) вказує що не менше 10 % від загальної чисельності хворих на ММ молодого віку – до 30 років.

Міоми матки неоднорідні за складом, різні за розміром та локалізацією, нерідко в однієї і тієї ж жінки можуть утворюватися декілька міоматозних

вузлів різного розміру та локалізації [44, 93, 146, 164, 191, 209]. Крім того, доволі часто пацієнтки з ММ мають іншу супутню гінекологічну та/або екстрагенітальну патологію, що в свою чергу може завуальовувати симптоми та обтяжувати перебіг основного захворювання [81, 213].

На сьогоднішній день ММ є одним з основних показань до гістеректомії, а також відіграє значну роль у розвитку гінекологічної та репродуктивної дисфункції у жінок, починаючи від менорагії та тазового болю до безпліддя, повторного викидня та передчасних пологів [2, 7, 20, 55, 77, 141, 161, 194].

Етіологія ММ досі є недостатньо вивченою. Відомо, що до утворення пухлини веде збільшення проліферації незрілих міоцитів судинної стінки, зумовлене гормональними впливами [44, 146, 147], проте за структурою ММ є моноклональною [124]. ММ - доброякісна пухлина, що має псевдокапсулу фіброзно-нейроваскулярної структури, яка оточує міому матки, відокремлюючи її від нормального периферичного міометрія [20, 183, 191, 198, 209]. Кровопостачання міоматозного вузла має певні відмінності від інших пухлин, внаслідок чого навіть при значному розмірі ММ всередині неї відсутні ділянки некрозу [82, 112, 116, 183].

На сьогодні не існує жодної універсальної моделі, яка б відтворювала реальну динаміку росту ММ. Запропоновані алгоритми прогнозування враховують рецепторний стан міометрія, параметри гормонального профілю, маркери клітинної проліферації та апоптозу, цитокіновий профіль [5, 13, 19, 131]. Як правило в моделях спрощується реальна форма міоматозного вузла до сферичної або еліптичної, а механічні властивості оточуючих тканин або не враховуються, або приймаються за константу [5].

Нещодавно вітчизняними фахівцями були запропоновані моделі росту ММ на прегравідарному етапі та під час вагітності [5, 19]. Перша модель враховує показники лінійної швидкості кровотоку, вік хворої, співвідношення рівня естрадіолу та його максимального референтного значення для цього віку, тривалість захворювання, кількість попередніх вагітностей та об'єм найбільшого міоматозного вузла, її точність становить 88,1 %. Друга модель розрахунку ризику рецидиву міоми під час вагітності враховує дані про

гормональний профіль жінок, тривалість захворювання, наявність попередніх вагітностей, дані УЗД, у тому числі доплерометричних характеристик, результати «потрійного» тесту. Точність моделі при перевірці в умовах реальних клінічних ситуацій дорівнювала 0,94 [19].

ММ найчастіше діагностується у період перименопаузи, але у деяких жінок симптоми можуть виникати набагато раніше [29, 88, 93, 128, 162, 186, 191, 209]. Після менопаузи частота ММ значно знижується. В цілому захворюваність на ММ зростає з віком, досягаючи піку у пізньому репродуктивному періоді. На думку деяких авторів на перших стадіях ММ є безсимптомною і виникає вона набагато раніше перименопаузального періоду [10, 83, 128]. При змінах гормонального профілю, як ендогенного так і екзогенного, в тому числі ятрогенного характеру, ММ починає рости і стає симптомною [44, 146]. Вважається, що вік настання менархе також є фактором ризику ММ, причому більш ранній вік менархе вказує на вищий ризик розвитку. Ще один важливий фактор розвитку ММ – паритет [119]. Епідеміологічні дані показують, що зниження ризику розвитку міоми матки пов'язана із вагітністю. Вважається, що цей зв'язок можна віднести до захисного ефекту післяпологової інволюції матки. Після кожної вагітності матка швидко повертається до розміру, який був до вагітності, шляхом різкого ремоделювання тканини, при цьому зникають невеликі міоми, які б мали за інших умов шанс на подальший ріст [19, 119, 146].

Спосіб життя є одним із чинників, які впливають на розвиток ММ. Зокрема, ожиріння, енергетично надлишкова дієта, відсутність фізичного навантаження, куріння корелюють із захворюваністю на ММ [21, 61, 95, 122, 163, 181, 190].

За останні роки досягнуто певного прогресу у розумінні причин зниження фертильності жінок, що страждають на ММ, та високої частоти синдрому втрати плода у них [25, 55, 96, 161, 215]. Основними механізмами вищезазначених станів є зниження порогу подразнення міометрія, що веде до підвищення тонуусу матки, а також зміни строми ендометрія та ремоделювання дрібних судин матки [25, 44, 96, 146]. Зокрема, компоненти

екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), мікроРНК, фактори росту, цитокіни та хемокіни беруть участь у розвитку ММ [146]. Ці фактори також можуть впливати на ріст і функцію клітин ендометрія та ремоделювання судин, сприяючи таким чином підвищеній частоті репродуктивних ускладнень, таких як рясні та нерегулярні менструації та безпліддя. Крім того, ймовірно, ММ може впливати на склад мікробіома ендометрія.

Ще одним механізмом виступає зміна рецепторного апарату матки та активація цитокінового каскаду [57, 71, 101].

Встановлено, що ММ є гормонозалежною пухлиною [34, 44, 78, 93, 126, 139, 146, 191, 209]. Найбільш чітко простежується залежність росту пухлини від продукції естрогенів, зокрема, місцевої концентрації естрадіолу та ароматази, а також експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону у тканині міоматозного вузла та у здоровому міометрії відрізняються [126,139]. Водночас, підвищена експресія ER- α та PR не залежить від розміру пухлини та може бути різною в пухлинах однієї пацієнтки і є незмінною протягом усіх фаз менструального циклу [139].

Вузли ММ мають підвищену чутливість до статевих стероїдних гормонів, що відрізняється від відповіді неураженого міометрія на естроген та прогестерон [44, 126, 139, 146]. У той час коли нормальний міометрій має обмежену реакцію на естроген і стає нечутливим у лютеїновій фазі, тканина ММ демонструє збільшення експресії естроген-регульованих генів у лютеїновій фазі [126]. На додаток до цієї втрати тимчасової/циклічної регуляції естрогеном, ММ також росте у відповідь на прогестерон, який, як правило, має пригнічувальну дію на міометрій [34, 126]. Проте, досі не відомо коли при ММ виникають якісні зміни чутливості до статевих стероїдних гормонів.

Значну роль в етіопатогенезі ММ відіграє вплив ксено- та фітоестрогенів, які по суті є дизрупторами фізіологічної відповіді рецепторів на стероїдні гормони [30, 125, 134, 187, 207]. До речовин, які мають структурну подібність до естрогенів належать також такі хімічні сполуки як: дихлордифенілтрихлоретан, бісфенол-А, діетилстильбестрол, геністеїн,

діоксин та поліхлоровані біфеніли. Вище перелічені речовини є факторами ризику розвитку ММ, раку тіла матки, гормонально-залежного раку молочної залози та багатьох інших захворювань [134].

Цитогенетичні аномалії зустрічаються у 40–50 % пацієнток з ММ, при чому навіть у пухлині однієї і тієї ж матки часто виявляють різні хромосомні зміни [27, 73, 107, 130]. Найпоширенішими аномаліями є транслокації хромосоми 12, делеція на хромосомах 3q і 7q, трисомія 12-ї та перебудови в хромосомах 6, 10 і 13 [73, 130]. Ці хромосомні аномалії можуть сприяти порушенню генів, які аберантно експресуються в ММ, включаючи HGMА2, ESR2 і RAD [53, 84, 130, 180].

Нещодавні дослідження соматичної мутації (с.131G > А) у екзоні 2 MED12 показали, що вона присутня приблизно у 70 % ММ, на відміну від нормального міометрія [153]. MED12 - це білок розміром 250 кДа, що бере участь у регуляції транскрипції комплексу РНК-полімерази II та є частиною модулю CDK8, який після активації цикліном С фосфорилує С-кінцевий домен великої субодиниці РНК-полімерази II та пригнічує утворення комплексу ініціації транскрипції [140].

В останні роки активно досліджується патогенез ММ не лише на тканинному, а і на генетичному та епігенетичному рівнях [12, 14, 43, 102, 113, 115, 138, 168, 182, 210]. Вважається, що проліферація клітин та апоптоз мають вирішальне значення для росту та прогресування міоми матки, а інгібування транскрипції, трансляції або деградація мікроРНК асоціюється з широким спектром порушень, включаючи формування новоутворень та фіброз тканин [17, 44, 97, 146]. Епігенетичні процеси, такі як метилювання ДНК, модифікація гістонів та експресія мікроРНК, відіграють ключову роль у регулюванні експресії генів. Вищезгадані епігенетичні механізми залучені у регуляцію клітинної трансформації та впливають на розвиток багатьох захворювань [106].

Метилювання залишків цитозину в динуклеотидах CpG в CpG-острівцях є одним з поширених епігенетичних механізмів регуляції у еукаріотів. Гіперметилювання CpG в промоторній області, здебільшого в 6-й, призводить

до пригнічення експресії генів, тоді як гіпометилювання призводить до активної транскрипції [92]. Аберантне метилювання ДНК зустрічається при багатьох захворюваннях, включаючи рак [135], цукровий діабет [42], патології судин [177], імунної системи [189], хвороби шкіри [74]. Етіологія та причини появи ММ залишаються не з'ясованими, проте уже відомо про ряд поліморфізмів та мутацій різноманітних генів, пов'язаних з розвитком даного захворювання [14, 43, 113, 168, 182]. Дослідження останніх років показали значний внесок порушень епігенетичної регуляції таких генів, як E2F transcription factor 1 (E2F1), Cyclin D1 (CCND1), CDK2 у виникнення та перебіг ММ [12, 65, 102, 115, 138, 210]. Ще одним ключовим компонентом епігенетичної регуляції експресії генів є посттрансляційні модифікації N-кінцевих хвостів або глобулярних доменів основних гістонів. Модифікації гістонових білків беруть участь у регуляції багатьох біологічних процесів і змінюють доступність ДНК, тим самим модулюючи експресію генетичної інформації [99]. Було виявлено багато типів ферментів, які беруть участь у додаванні та видаленні певних хімічних груп до N-кінцевих послідовностей гістонів [211]. Зважаючи на велику кількість ферментів, задіяних у модифікації гістонів, передбачити роль даної епігенетичної регуляції при конкретному захворюванні доволі складно.

МікроРНК - це еволюційно консервативні, невеликі, некодуючі молекули РНК (21–23-й нуклеотиди), які відіграють важливу роль у транскрипційній та посттранскрипційній регуляції експресії генів. Оскільки перші мікроРНК були охарактеризовані на початку 1990-х років, на сьогодні достовірно відомо, що мікроРНК беруть участь у практично всіх біологічних процесах, включаючи виникнення численних захворювань [12, 102, 178, 36]. Порушення регуляції мікроРНК є одним з важливих механізмів розвитку ММ. Зокрема декілька мікроРНК демонструють різну експресію між нормальним міометрієм і тканиною ММ.

Шлях PI3K/АКТ-mTOR було визначено як один із найбільш важливих сигнальних шляхів при ММ, як у клінічних умовах, так і на експериментальних моделях. Підвищена активація білків і мішеней шляху

PI3K/AKT, включаючи білки PTEN, p-AKT, p-GSK3 і CD2, доведена у багатьох дослідженнях [142, 143, 151, 197]. Крім того, є докази того, що PI3K і mTOR необхідні для естроген-залежного росту клітин у тканині ММ та культурах клітин міометрія [12, 151, 197].

Дослідження останніх років показали значний внесок епігенетичної регуляції експресії генів E2F1, CCND1, CDK2 [114]. На сьогодні остаточно доведено, що провідну роль у регуляції експресії ключових генів, асоційованих з патогенезом ММ, відіграють порушення мікроРНК, це вказує на перспективність їх використання для прогнозування перебігу цього захворювання. МікроРНК мають суттєву перевагу перед іншими біомаркерами, оскільки є тканино-специфічними та стабільними як у фокусі пухлини так й у біологічних рідинах (кров, лімфа, сеча, слюзи, грудне молоко та інші секрети) [12, 102].

Berta D et al. (2021) провели аналіз зразків пухлини та нормального міометрія у 728 пацієнтів з ММ [46]. Вони визначили підгрупу пухлин з мутаціями або аберантною експресією генів, що кодують субдиниці SRCAP комплексу, епігенетичного ремоделера, який регулює структуру хроматина шляхом відкладення варіанту гістону H2A.Z на ДНК. Було виявлено, що мутації, пов'язані з втратою функцій, у двох із цих генів (YEATS4 і ZNHIT1) міцно асоціюються з ММ, а пухлини зі змінами SRCAP мають охоплення всього геному у вигляді зниження зв'язування H2A.Z-хроматину порівняно з нормальним міометрієм. Дослідження показали, що ділянки відкритого хроматину в YEATS4-мтованих клітинах були збагачені сайтами початку бівалентної транскрипції, з відповідними змінами в експресії генів, відповідальних за розвиток і диференціювання клітин [46].

Епігенетичні процеси (метилування та ацетилювання ДНК, модифікація гістонів та експресія мікроРНК) відіграють ключову роль у регулюванні експресії гена та у патогенезі багатьох захворювань, в тому числі ММ [12, 102]. Слід зазначити, що епігенетичні ланки регуляції є чутливими, а тому можуть легко порушуватися при впливі таких чинників як ожиріння, хронічний стрес, гіперестрогенія або ксенобіотики.

Окремо слід розглянути випадки малігнізації ММ [110, 176]. Вони є казуїстикою, однак, злоякісна трансформація доброякісної міоми в лейоміосаркому хоч і рідкісне явище, але може статися у деяких пацієнток з великими міомами матки, у жінок після менопаузи, швидкозростаючих міом матки і в деяких підгрупах гібридних лейоміом матки [110, 146].

1.2. Основні критерії класифікації міоми матки

Класифікація міоми матки є основним інструментом, який дозволяє обрати найбільш ефективний метод лікування, а також забезпечує потреби медичної статистики. На сьогоднішній день існує кілька систем класифікації ММ, проте єдиної думки щодо того, яку з них доцільніше використовувати наразі не має.

Найбільш поширеною є класифікація FIGO [129] (табл. 1.1), яка поділяє ММ на підслизові, інші (інтрамуральні та підсерозні) та гібридні.

Таблиця 1.1.

Класифікація міом матки за FIGO [129]

Група	Тип	Опис вузла
1	2	3
Субмукозні	0	внутрішньо-порожнинний вузол на ніжці
	1	< 50 % інтрамуральний (≥50 % підслизовий)
	2	≥ 50 % інтрамуральний (<50 % підслизовий)
Інші	3	100 % інтрамуральні, які контактують з ендометрієм
	4	100 % інтрамуральний, без ендометріального або субсерозного контакту
	5	субсерозний, ≥50 % інтрамуральний
	6	субсерозний, <50 % інтрамуральний
	7	субсерозний на ніжці

Продовження табл. 1.1.

1	2	3
	8	неміометріальне розташування: наприклад, шийка матки, широка зв'язка, ектопічні ММ
Гібридні	X-X	як субмукозний, так і субсерозний компоненти (перша цифра позначає - субмукозний компонент, а друга субсерозний компонент)

До 0-го типу належать міоматозні вузли на ніжці з внутрішньо-порожнинним розташуванням, які є найбільш доступні для гістероскопічних хірургічних втручань. До 1-го типу належать вузли з переважно підслизовим розташуванням, коли глибина залучення міометрія не перевищує 50 % від товщини вузла, а до 2-го типу – вузли з більш вираженим компонентом міометрія.

Третій тип представлений суто інтрамуральними ММ, які мають контакт з ендометрієм, а 4-й тип – 100 % інтрамуральними ММ, без ознак ендометріального або субсерозного контакту.

Для 5-го типу характерні субсерозні вузли із значним (≥ 50 %) залученням інтрамурального шару. Для 6-го типу притаманні субсерозні вузли з меншим залученням міометрія.

На підставі цього було сформовано наступний підхід до класифікації. На первинному етапі лише описується наявність чи відсутність міоми матки, незалежно від кількості вузлів, локалізації або розміру. На другому етапі відображається деформація порожнини матки. В залежності від ступеня впливу на контури маткової порожнини та співвідношення ММ до різних анатомічних структур розрізняють міоми субмукозної, інтрамуральної або субсерозної локалізації.

На третьому етапі враховується зв'язок ММ з тканинами матки, а саме з ендометрієм, міометрієм та серозною оболонкою [91, 129].

Система FIGO для класифікації міоми матки узгоджена з Європейським товариством гінекологічної ендоскопії (ESGE), яким запропонована власна

система класифікації субмукозних міом, але на додаток до ESGE класифікації, ця система описує зв'язок між ММ та серозною оболонкою матки [91]. Ураження типу 2–5, що у табл. 1.1, не є кандидатами для оперативної гістероскопії, оскільки вони вражають різні шари ендометрію, і тому недоступні для гістероскопічного втручання. Це стосується усіх гібридних міом.

ММ 3, 4 та 5-го типу за FIGO (див. табл. 1.1) локалізовані інтрамурально можуть збільшити загальні розміри матки та серйозно спотворити форму порожнини органу, або її серозної поверхні. Міоми 6 і 7-го типу за FIGO (див. табл. 1.1) походять з міометрія із залученням серозної поверхні матки. Вони можуть мати широку основу або «ніжку», описана також їх інтралігаментарна локалізація, коли пухлина поширюється між листками широкої зв'язки [91].

Ураження типу 8 (див. табл. 1.1) – це міоми, які не мають жодного стосунку до міометрія. До них належать ММ цервікальної локалізації ураження, локалізовані навколо круглої або широкої зв'язки без прямого прикріплення до матки та інші ектопічні міоми [91, 129].

В англomовній літературі для визначення останніх використовується термін “parasitic” (паразитні) міоми. Семантично цей термін походить не від паразитів у біологічному сенсі, а від найменування почесних гостей (Parasiti), які на банкеті мали право сидіти поруч із хазяїном. Клініцистам часто важко діагностувати ці міоми до операції через їх нетипові прояви та розташування [45, 123, 157, 169]. Нещодавні дослідження показали, що розвиток ектопічної міоми як правило є ятрогенним [123]. Основним чинником у цьому випадку може бути ненавмисне розсіяння фрагментів міоми під час процедури морцеляції під час попередньої лапароскопічної міомектомії [47, 123, 198]. Однак у поодиноких випадках ектопічні ММ можуть розвиватися спонтанно без попереднього хірургічного втручання або супутньої ММ [45, 169].

У випадках коли ММ супроводжується аномальними матковими кровотечами (АМК) застосовується класифікація PALM-COEIN [185]. Система класифікації виділяє дев'ять основних категорій, які позначаються аббревіатурою PALM-COEIN: Поліп (P – polyp), аденоміоз (A – adenomyosis),

лейоміома (L – leiomyoma), злоякісна пухлина (M – malignancy), коагулопатія (C – coagulopathy), овуляторна дисфункція (OD – ovulatory dysfunction), дисфункція ендометрія (E – endometrial dysfunction), ятрогенія (I – iatrogenic) та «інші некласифіковані» (“Not otherwise classified”).

Параметри PALM можна оцінити за допомогою методів візуалізації (ультразвукове дослідження (УЗД), комп’ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)) та/або діагностувати за допомогою гістологічного дослідження. Параметри COEIN не можуть бути визначені методами візуалізації або гістопатологічно, вони потребують поглибленого клініко-лабораторного дослідження та детального аналізу анамнезу.

Наприклад, випадок АМК у пацієнтки з ММ та підтвердженою хворобою Віллебранда буде класифіковано як $P_0A_0L_1M_0-C_1O_0E_0I_0N_0$.

Система класифікації для опису ММ із залученням підслизових міоматозних вузлів, які візуалізуються при гістероскопії, описана Wamsteker K. et al. (1993) [195]. Згодом вона була прийнята ESGE (Європейське товариство гінекологічної ендоскопії) та узгоджена з системою FIGO. Згідно з класифікацією ESGE в залежності від ступеня penetрації міометрія, субмукозні міоми поділяються на 0, 1 і 2-го типу. Ураження 0-го типу – це міоматозний вузол на ніжці, який повністю розташований у порожнині матки, його технічно легше видалити, а тому тривалість оперативного втручання та крововтрата менша, а ніж при інших видах субмукозних уражень [136]. Пухлини 1-го типу поширюються всередину міометрія менше ніж на 50 %. При 2-му типі міоми міометрій вражається на 50 % і більше, що пов’язано з вищим ризиком збільшення тривалості операції та ймовірність виконання додаткових хірургічних втручань внаслідок неповної резекції, кровотечі [136, 209].

LASMAR, також звана STEP-W (розмір (S-size), топографія (T-topography), розширення (E-extension), проникнення (P-penetration) та стінка (W- wall)) є класифікацією, яка використовується з метою оцінки доцільності гістероскопічного хірургічного втручання для лікування субмукозних

міоматозних вузлів (табл. 1.2) [127]. В залежності від кількості набраних балів обирається та чи інша тактика лікування.

Таблиця 1.2.

Класифікація STEP-W

Бали	Розмір, см	Топографія	Поширення на основі	Пенетрація	Латеральна стінка
0	>2-5	Низьке розташування	$\leq 1/3$	немає	+1
1	>2-5	Середнє розташування	$>1/3-2/3$	$\leq 50\%$	
2	>5	Високе розташування	$>2/3$	$>50\%$	

Якщо конкретний клінічний випадок ММ субмукозної локалізації отримує сумарну оцінку у 0-4 бали (І група) виконується гістероскопічна міомектомія низької складності. При оцінці 5-6 балів (ІІ група) виконується гістероскопічна міомектомія високої складності. Доцільно розглянути можливість використання агоністів гонадотропін- рилізінг-гормону (GnRH) та двоетапної гістероскопічної міомектомії. При оцінці 7-9 балів (ІІІ група) розглядається альтернативне лікування без застосування гістероскопічного методу.

Тоді як система класифікації FIGO надала клініцистам більш стандартизовану структуру для опису і характеристики ММ, у радіологічній практиці вона вважається недостатньо точною, особливо при наявності вузлів великого розміру, значній деформації порожнини матки та спотворенні інших анатомічних орієнтирів [41, 90].

У МКХ 10 для ММ відведено коди D25 (лейоміома матки), а також D25.0 – субмукозна ММ, D25.1 – інтрамуральна ММ, D25.2 – субсерозна ММ та D25.9 - неуточнена ММ [202].

З січня 2022 року діє нова класифікація МКХ 11, відповідно до якої для ММ зарезервовано код 2E86.0. Зважаючи на те, що існує досить великий

перелік класифікацій ММ, було зроблено висновок, що для клінічних потреб найбільш придатна класифікація FIGO [165].

Отже, класифікація міом матки є важливим інструментом для вибору оптимальної тактики лікування. Система класифікації FIGO є найбільш поширеною і широко використовується в клінічній практиці, що дозволяє класифікувати міоми матки за різними типами залежно від їх локалізації та характеру. Однак для більш точного визначення тактики лікування, особливо при великих вузлах або значній деформації матки, додатково використовуються інші системи, такі як ESGE та STEP-W. Врахування всіх цих факторів допомагає не лише у виборі найбільш підходящих методів хірургічного втручання, а й у прогнозуванні результатів лікування. Для клінічних потреб найбільш доцільною залишається класифікація FIGO, яка є універсальною та забезпечує стандартизований підхід до діагностики та лікування ММ.

1.3. Характер клінічних проявів міоми матки

Клінічні прояви ММ є дуже різноманітними і зазвичай визначаються локалізацією, розмірами та ступенем васкуляризації міоматозних вузлів, наявністю супутньої патології, репродуктивним анамнезом, анамнезом життя та іншими факторами [10, 83, 93, 209].

У більшості жінок ММ протікає безсимптомно, а тому доволі часто залишається недіагностованою своєчасно. За оцінками різних авторів понад 50 % пацієнток з ММ не мають симптомів [10, 83]. У таких жінок міоми матки можуть бути виявлені як випадкова знахідка при обстеженні з приводу інших захворювань, це характерно для малих міом, особливо субсерозних. Наприклад, міому матки буде виявлено під час антенатального ультразвукового обстеження плода, або візуалізації для оцінки інших патологій органів малого таза, таких як апендицит чи новоутворення в яєчниках. ММ також можуть бути виявлені в зразках гістеректомії, зроблених

з приводу інших гінекологічних захворювань, таких як злоякісні пухлини шийки матки та яєчників [120, 188].

Серед симптомів ММ найбільш часто зустрічається аномальні маткові кровотечі (АМК) [152, 185, 203]. Це інтенсивна та тривала кровотеча між менструаціями, яка нерідко супроводжується больовим синдромом. Інші симптоми, пов'язані з міомою, включають в себе тазовий біль, відчуття тиску в тазу та зниження фертильності [62, 93, 109, 149, 193, 209, 215].

АМК нерідко стає чинником залізо-дефіцитної гіпохромної постгеморагічної анемії та інших проявів сидеропенічного синдрому [80]. Більшість жінок із ММ описують збільшення кількості менструальних виділень, декому з них доводиться використовувати більше гігієнічних засобів, ніж раніше, або переходити на «важчі прокладки», чи навіть користуватись тампоном і прокладкою одночасно. Деякі пацієнтки повідомляють про неможливість зупинити менструальну кровотечу [185, 203].

Наявність ММ може порушувати роботу метаболічних внутрішньоклітинних шляхів, залучених до менструального циклу, що призводить до сильної менструальної кровотечі. В нормі баланс між гормонами, факторами росту, цитокінами та іншими факторами регулює циклічний ріст ендометрію та кровотечу. Трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), його рецептори (TGF- β R) та SMAD (внутрішньоклітинні білки, що трансдукують позаклітинні сигнали від TGF- β у ядро, де вони активують далі транскрипцію гена) важливі для ремоделювання ендометрія під час менструації, і підвищений рівень цих факторів може пригнічувати експресію генів фібринолітичного та антикоагулянтного компонентів [44, 146]. Простагландин F2 α (PGF2 α) і ендотелін-1 (ET-1) беруть участь у звуженні судин спіральної артерії та звуженні міометрія під час менструального періоду.

Механізм, за допомогою якого ММ викликає менорагію, чітко не встановлений, проте існує декілька гіпотез [146, 175, 203]. До них відноситься припущення, що такими механізмами є збільшення площі поверхні ендометрію, особливо внаслідок міоми з підслизовим компонентом,

посилення васкуляризації матки внаслідок гіперпродукції ендотеліальних факторів росту, головним чином VEGF [175]. Фактор росту ендотелію судин (VEGF), найбільш специфічний фактор росту ендотеліальних клітин, і тромбоцитарний фактор росту (PDGF) відіграють важливу роль у ангіогенезі ендометрія, важливому процесі оновлення функціонального шару ендометрія. Оксид азоту (NO) утворюється після передачі сигналу ET-1 і VEGF, і є потужним вазодилататором. Фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) сприяє процесу менструального виділення та кровотечі через індукцію апоптозу [44, 146].

Інші ймовірні механізми включають порушення нормальної скоротливості матки та трофічні зміни ендометрію над ММ [146, 175]. Менорагія також може бути наслідком венозного застою в результаті стиснення венозного сплетіння в міометрії та ендометрії з послідуною ектазією венул ендометрію, що призводить до виникнення профузної кровотечі. АМК більш імовірна при міомі шийки матки, особливо коли вона знаходиться поблизу ендоцервікального каналу [185]. Виразка ММ з підслизовим компонентом також може викликати кровотечі між менструаціями [175].

Нерідко виявлення кровотечі при ММ під час діагностичного пошуку дозволяє виявити супутню коагулопатію. Зокрема, до 13 % пацієток з АМК та/або менорагією мають хворобу Віллебранда [94, 174]. Виникнення міом у таких пацієток тільки посилює вже наявну сильну маткову кровотечу, спричинену основним захворюванням. Такі хворі повинні проходити клінічне обстеження та лікування міждисциплінарною командою, яка включає лікарів гематологів та гінекологів.

Хронічний тазовий біль є менш поширеним симптомом ММ, ніж аномальна маткова кровотеча, пацієнтки рідко скаржаться тільки на біль, як єдиний прояв міоми [77, 109]. При інтрамуральній локалізації міоми у пацієнтки можливе виникнення дисменореї разом з менорагією. Однак, дисменорея не завжди пов'язана з менорагією. Дегенеративні зміни, які

поширені під час вагітності, також можуть спричинити тазовий біль. Рідше при ММ зустрічається диспареунія [48, 117].

Гострий біль при ММ може бути внаслідок перекруту ніжки міоми, защемлення міоми в тазу або навіть розширення шийки матки субмукозною міомою [32, 77, 212]. Перекрут шийки ММ часто призводить до катастрофічної внутрішньочеревної кровотечі, яка потребує екстреного лапаротомічного або лапароскопічного втручання нерідко з геотрансфузією [212].

В залежності від розміру та розташування, ММ може здавлювати сечовий міхур або пряму кишку [40, 58, 75]. Здавлення сечового міхура супроводжується частим сечовипусканням, утрудненим спорожненням сечового міхура і навіть гострою затримкою сечі. Великі міоми можуть спричиняти обструкцію сечоводу та гідронефроз, який частіше зустрічається справа. При здавленні прямої кишки ММ пацієнтки зазвичай скаржаться на закрепи, які не залежать від характеру або режиму харчування [40].

Іноді пацієнтки відзначають наявність об'ємного утворення в животі без будь-яких явних менструальних порушень або болю [104]. Великі міоми також можуть спричиняти здавлення нижньої порожнистої вени, що призводить до виникнення тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та ризику тромбоемболії легеневої артерії [52].

У жінок з ММ може спостерігатися зниження фертильності, підвищується ризик анеуплоїдії та втрати вагітності [2, 7, 20, 214, 215]. Оскільки з віком зростає частота захворюваності на міому матки, а також відбувається зниження фертильності, тому важко визначити фактичний вплив міоми невеликого розміру на фертильність. Водночас доведено, що субмукозні та інтрамуральні міоми, які деформують порожнину матки, погіршують фертильність [214]. Видалення таких міом покращує репродуктивний прогноз. Було показано, що до 60 % пацієнток завагітніли спонтанно після проведеної міомектомії [18, 204].

Міому вважають чинником повторних втрат вагітності, адже за даними літератури ця нозологічна форма збільшує частоту викиднів у першому та другому триместрах [55].

ММ під час вагітності може проявлятися гострим болем внаслідок дегенеративних змін у вузлі, спричинити передчасний розрив плідних оболонок, передчасні пологи, відшарування плаценти, неправильне передлежання плода, затримку росту плода, збільшення кількості оперативних пологів, викликати післяпологові кровотечі, затримку плаценти та післяпологовий сепсис [2, 6, 7, 8, 20, 160, 192, 215]. Навіть за умов успішно прооперованої ММ, післяопераційний рубець може суттєво впливати на подальші вагітності [8].

Отже, ММ є поширеним гінекологічним захворюванням, яке часто має безсимптомний перебіг, що ускладнює своєчасну діагностику. Пізнє виявлення міоми може призвести до серйозних ускладнень, таких як залізодефіцитна анемія, обструкція сечовивідних шляхів, гідронефроз, здавлення нижньої порожнистої вени чи прямої кишки. Оскільки захворювання часто протікає без явних симптомів є необхідність в розробці ефективних алгоритмів для клінічного моніторингу та прогнозування перебігу міоми, що дозволить знизити ризики та покращити якість життя пацієнток.

1.4. Методи діагностики міоми матки

На сьогодні в арсеналі акушера-гінеколога багато лабораторних, клінічних та інструментальних методів діагностики. Відповідно до сучасних клінічних протоколів для прижиттєвої діагностики ММ використовуються різноманітні методи візуалізації (УЗД, КТ з контрастуванням та без, МРТ), а також гістероскопічні методи [39, 51, 89, 93, 108, 156, 159, 191, 209]. Слід зазначити, що кальцифіковану міому матки можна побачити навіть на звичайних рентгенограмах малого таза [39, 191].

Найбільш вживаним методом візуалізації для оцінки ММ сьогодні є УЗД, зокрема трансабдомінальне та трансвагінальне УЗД [156].

У деяких пацієнток МРТ дає додаткову інформацію. Дифузійно-зважене зображення може допомогти оцінити відповідь на лікування після емболізації маткової артерії [108].

Роль комп'ютерної томографії (КТ) обмежена у виявленні ММ, хоча кальцифікація міоми може бути більш помітною на КТ, ніж на звичайних рентгенограмах, завдяки кращій контрастній диференціації методу [39].

Хоча ангіографія не є методом діагностики ММ, вона використовується для проведення емболізації маткової артерії (ЕМА) ММ [76].

МРТ відіграє важливу роль у визначенні анатомії матки та яєчників, а також в оцінці захворювання у пацієнтів, якщо результати ультразвукового дослідження є незрозумілими. МРТ також може бути корисним при плануванні міомектомії або селективного хірургічного видалення міоми. На T1- і T2-зважених МРТ-сканах міоми виглядають як різко обмежені ділянки з низькою або середньою інтенсивністю сигналу [108]

Одна третина міом має на МРТ гіперінтенсивний обідок на T2-зважених зображеннях в результаті розширених вен, лімфатичних шляхів або набряку. Дані різних досліджень свідчать про те, що менш жорсткі міоми виглядають світлішими на T2-зважених МРТ, тоді як більш жорсткі міоми є більш темними на T2-зважених зображеннях [108]

Внутрішньовенне введення контрастної речовини на основі гадолінію зазвичай не потрібне; однак, якщо його ввести, фіброми зазвичай сприймають контраст пізніше, ніж здоровий міометрій. Посилення міоми може бути гіпоінтенсивним (65 %), ізоінтенсивним (23 %) або гіперінтенсивним (12 %) по відношенню до міометрія [108].

Рутинне застосування МРТ з контрастом не рекомендується більшістю експертів [38]. Контрастні речовини на основі гадолінію пов'язують із розвитком нефрогенного системного фіброзу (NSF) або нефрогенної фіброзної дермопатії (NFD). Захворювання виникало у пацієток із помірною або термінальною стадією ниркової недостатності після введення контрастної речовини на основі гадолінію для покращення МРТ або магнітно-резонансної ангіографії (МРА) [200].

Основним недоліком МРТ є його висока вартість, доступність з точки зору часу та місця розташування. Крім того, пацієнтки з кардіостимуляторами або металевими сторонніми тілами не можуть проходити МРТ. Відносним

протипоказанням є клаустрофобія. До того ж МРТ не рекомендовано проходити пацієнткам з епілепсією, вираженим больовим синдромом та тим, які перенесеними 3-6 місяців тому оперативні втручання.

Проте, слід зазначити, що МРТ, як діагностичний тест, є дуже інформативним: чутливість 86-92 %, специфічність 100 % і точність 97 % в оцінці ймовірної міоми. В одному з досліджень результати МРТ оцінювалися щоб допомогти передбачити ранню посттерапевтичну відповідь на емболізацію маткової артерії (ЕМА) у 15 пацієнтів із 52 міомами [121]. Співвідношення інтенсивності сигналу (SIR) на T1-зважених зображеннях і зображеннях, підсилених гадолінієм, були корисними для прогнозування змін розміру міоми, що реагують на ЕМА. Чутливість, специфічність і площа під кривою ROC (AUC) у прогнозуванні уражень становили 92 %, 50 % та 0,712 з SIR на T1-зважених зображеннях і 85 %, 62 % і 0,731 з SIR на T1-зважених зображеннях підсилених гадолінієм, відповідно [121].

ММ найчастіше проявляється на УЗД у вигляді концентричних твердих гіпоехогенних утворень [156]. Такий вигляд обумовлений переважанням м'язів, що виявляється при гістологічному дослідженні. Ці тверді маси поглинають звукові хвилі і тому спричиняють різну кількість акустичних тіней. Фіброміоми відрізняються за ступенем ехогенності; вони можуть бути неоднорідними або гіперехогенними залежно від кількості фіброзної тканини та/або кальцифікації. Міоматозні вузли можуть мати анехогенні компоненти, що є результатом некрозу [85, 156, 184].

Якщо міома невелика та ізоехогенна відносно матки, єдиною ультразвуковою ознакою може бути опуклість контуру матки. Фіброми в нижньому сегменті матки можуть закупорювати канал матки, спричиняючи накопичення рідини в ендометріальному каналі [85].

Ехогенна смужка ендометрію може бути зміщена міомою. Кальцинати гіперехогенні, з різкою акустичною тінню. Дифузний лейоміоматоз проявляється у вигляді збільшення матки з аномальною ехогенністю [85, 184].

Доведено, що застосування високоінтенсивного фокусованого ультразвуку під контролем магнітного резонансу успішно зменшує розмір

міоми [37, 103]. З 280 жінок, які пройшли фокусоване ультразвукове дослідження під контролем магнітного резонансу (MRgFUS), частота незначних ускладнень становила 3,9 % [37]. За весь час застосування методу було 3 серйозних ускладнення (1,1 %), включаючи один опік шкіри, вигнання міоми та один випадок стійкої нейропатії. За словами авторів дослідження, неперфузійний об'єм (NPV), досягнутий після MRgFUS, збільшився. У 5-річному дослідженні за участю 162 жінок загальна частота повторного втручання становила 58,64 %, але в тих випадках, коли NPV перевищував 50 %, частота повторного втручання становила 50 % [37, 103].

Було виявлено, що щільність судин, ішемічний некроз і показник гістологічної активності клітин статистично достовірно пов'язані з індексами пульсації та резистентності потужного ультразвукового 3D-доплера [156]. Високий бал гістологічної клітинної активності, що поєднує гіперклітинність, рівень фібросклерозу менше ніж 25 % і позитивне фарбування Ki-67, було виявлено в одному дослідженні [148]. Під час багатофакторного аналізу встановили зв'язок з цими параметрами індексу потоку васкуляризації (VFI). Позитивне фарбування CD31 було статистично пов'язане з високою потужністю 3D доплера VI у сферичних зразках. Навпаки, ішемічний некроз був пов'язаний із низькою потужністю 3D доплера VI у загальному об'ємі та VFI [148].

УЗД має чутливість 60 %, специфічність 99 %, точність 87 % [85, 156, 184]. Хоча рутинне ультразвукове дослідження міоми зазвичай є достатнім для діагностики, менш ніж у 5 % пацієнток міома (особливо некротична) може імітувати нормальні тазові структури (зокрема яєчники) і патологічні стани таза, включаючи маткові варіанти та стани, пов'язані з вагітністю. Результати МРТ часто пояснюють незрозумілі результати УЗД малого таза.

Пухлиногенез міоми, пов'язаний із судинними аномаліями міометрія, включає веноулярну ектазію та збільшення венозного сплетіння [69], артеріальну дилатацію [79], локалізоване розширення судин міометрія та аномальну організацію судин у перифіброзній області [179]. Ці явища можна оцінити за допомогою доплерометричного дослідження [156].

Описані раніше сонографічні судинні ознаки міоми включають периферичний обідок васкуляризації в псевдокапсулі (що охоплює майже три чверті їх обхвату) і виражений периферичний кровотік зі зниженим центральним кровотоком або безсудинним ядром [85, 156]. Таке розташування судинної мережі лейоміоми було названо «драпіруванням» або «спицевим колесом» [155, 156] васкуляризації. Проте велосиметричні показники артерій при ММ досі детально не вивчені [150, 156].

Доплерографія артерій міоми виявилася корисною для моніторингу відповіді міоми на медикаментозне лікування, диференціації міоми від аденоміозу та оцінки змін розміру пухлини у відповідь на ЕМА [76, 89]. Крім того, вважається, що ступінь васкуляризації відображає ймовірний характер росту пухлини та ризик збільшення кровотечі під час операції.

За даними доплерометричного дослідження виділяють 4 типи ангіоархітекτονіки міоматозного вузла: аваскулярний, периферичний, змішаний та центральний. Залежно від типу кровопостачання вузла динаміка росту ММ є різною. Найбільш значущі показники індексу росту матки відзначалися при центральному та змішаному типах кровопостачання міоматозного вузла [156].

Гістероскопічне дослідження є золотим стандартом у діагностиці ММ субмукозної локалізації. Гістероскопія майже замінила стандартний кюретаж для лікування АМК, оскільки вона дозволяє безпосередньо візуалізувати, діагностувати внутрішньо-маткові аномалії з можливістю одночасного лікування [51, 159].

Щоб діагностувати причину АМК, необхідне повне обстеження для виключення ендокринного або гормонального порушення, доброякісних уражень, передракових або злоякісних патологій. Взяття зразків з матки можна здійснити за допомогою біопсії ендометрія, кюретажу або прямої візуалізації шляхом гістероскопії з прицільною біопсією. Оцінка порожнини матки за допомогою соногістерографії або діагностичної гістероскопії у 88 % ефективна для виявлення поліпів і підслизових міом [152, 185, 203]

Діагностична гістероскопія та інфузійна сонографія мають практично однакову чутливість 94 % та 95 % відповідно та специфічність 89 % та 88 % при діагностиці внутрішньо-порожнинних аномалій у жінок з АМК [51, 85]. Проте кожен з методів має свої переваги та недоліки. Діагностична гістероскопія є більш інвазивним методом, але при виявленні патології порожнини матки дає можливість відразу перейти до лікувальних заходів або взяти матеріал для гістологічного дослідження.

Всі названі вище методи діагностики дозволяють визначити розміри міоматозних вузлів, їх кількість та локалізацію, уточнити особливості кровопостачання, але не у повній мірі слугують потребам прогнозування перебігу ММ у віддаленому часі.

1.5. Етіопатогенез міоми матки

На сьогодні остаточно доведено, що провідну роль у регуляції експресії ключових генів, асоційованих з патогенезом ММ, відіграють порушення мікроРНК, що вказує на перспективність їх використання для прогнозування перебігу цього захворювання. Ряд авторів досліджували епігенетичні профілі ММ та нормального міометрія. Було виявлено, що експресія численних мікроРНК, наприклад мікроРНК-21, мікроРНК-200 та let-7, порушується при міомі матки і пов'язана з ростом та накопиченням позаклітинного матриксу [49]. Епігенетичні аномалії та пов'язане з ними порушення транскрипції генів можуть спровокувати перетворення нормальної клітини в пухлинну стовбурову, яка згодом дасть початок моноклональній міомі матки. У зразках тканин експресія мікроРНК DNMT3a та DNMT3b була нижчою у ММ, порівняно з нормальним міометрієм, тоді як експресія DNMT1 навпаки. Підвищена експресія DNMT1 асоційована з високою проліферативною активністю міоматозних клітин матки [173]. У ряді досліджень показано, що порушення метилювання окремих генів може бути асоційоване з розвитком міом [133, 173, 201].

Основними напрямками досліджень при ММ є визначення експресії та активності певних ферментів, які приймають участь у модифікації гістонів. Sant'Anna та співат. дослідили вплив стероїдних гормонів на ацетилювання гістонів *in vitro*, оцінюючи активність гістонацетилтрансферази та деацетилази у клітинах ММ, проте такі дослідження є поодинокими і в більшості мають фундаментальний характер, оскільки особливості модифікації гістонів та регуляція цього процесу до кінця не вивчені [172].

МікроРНК мають суттєву перевагу перед іншими біомаркерами оскільки є тканино специфічними та стабільними як в пухлинній тканині, так і в біологічних рідинах (кров, лімфа, сеча, слюзи, грудне молоко тощо). Завдяки малим розмірам вони є високостабільними не лише в умовах організму, а і *ex vivo* у зразках клінічного матеріалу [35, 89].

Основним методом визначення рівнів мікроРНК є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в реальному часі, який є відносно недорогим, високочутливим та широко використовується у рутинній лабораторній практиці [60, 89].

З'являється все більше доказів щодо ролі епігенетичних змін у перепрограмуванні ключових сигнальних шляхів, що асоційовані з розвитком ММ, і показано, що вивчення прогностичної та діагностичної ролі мікроРНК є одним з найбільш перспективних напрямків [70].

Низкою авторів повідомляється про дерегуляцію експресії мікроРНК у хворих з ММ, проте кількість таких публікацій є значно нижчою, ніж кількість досліджень, присвячених участі мікроРНК у розвитку злоякісних новоутворень шийки матки, ендометрію, яєчника [56, 137]. Численні гени-мішені мікроРНК, окрім злоякісного росту також задіяні в основних регуляторних каскадах, пов'язаних з проліферацією та апоптозом клітин ендометрію. Продукти генів-мішеней мікроРНК беруть участь у регулюванні різних клітинних процесів, включаючи запальну реакцію, апоптоз, ангіогенез, ріст клітин, диференціювання, процеси, що призводять до росту ММ. Крім того, аберантна експресія деяких з цих мікроРНК та змінена активність

онкогенів/онкосупресорних генів також можуть призводити до клітинної трансформації міометрія у ММ.

За допомогою технології секвенування нового покоління (NGS) було виявлено порушення експресії мікроРНК let-7, мікроРНК-21, мікроРНК-29, мікроРНК-200, а також мікроРНК-25, мікроРНК-93 та мікроРНК-106 у пухлинній тканині ММ [66].

У роботах Tsai-Der Chuang та співавт. продемонстровано зниження експресії мікроРНК-29с при ММ, яка головним чином регулює гени позаклітинного матриксу [63, 66]. Також встановлено зменшення експресії мікроРНК-200с, яка регулює епітеліально-мезенхімальний перехід і пов'язана з цілим рядом пухлинних захворювань, при ММ та у клітинах лінії лейоміосаркоми SKLMS-1, у порівнянні з нормальним міометрієм [31, 63]. Показано, що мікроРНК-21 надмірно експресується у переважній більшості пухлин, включаючи злоякісні новоутворення, вважається, що дана мікроРНК є ключовим регулятором клітинної проліферації, пухлиноутворення та діє як антиапоптичний фактор [154].

Онкогенна роль мікроРНК-21 опосередкована через Bcl-2 [167], який регулюється прогестероном і відіграє ключову роль у апоптозі при міомі матки. Ці факти свідчать про те, що підвищена експресія мікроРНК-21 асоціюється із ростом ММ. Виявлено, що експресія мікроРНК родини let-7 значно вища у тканині ММ, при чому рівні let-7 вищі у міоматозному вузлі невеликого розміру (до 3 см), порівняно з міоматозним вузлом великого розміру, і її мішенню є ген HMGA2 [86]. Останній висновок узгоджується з тим фактом, що надмірна експресія HMGA2 була пов'язана з великим розміром пухлини [132].

Було показано, що експресія родини мікроРНК-200 знижується при ММ [54]. Передбачені гени-мішені мікроРНК-200а/с (наприклад, RAS, WNT та TGFB) мають регуляторні функції у контролі клітинного циклу, ангіогенезі, ремоделюванні матриксу та передачі сигналів, пов'язаних з ростом пухлин. Зниження експресії мікроРНК-200а/с може значно збільшити ріст ММ [67]. Втрата експресії родини мікроРНК-200 також пов'язана з епітеліально-

мезенхімальним переходом (ЕМП) [131]. Високий рівень експресії мікроРНК-200а у клітинах ММ пригнічує CYP1B1 та CTBP2, які асоціюються з ЕМП [126]. Трансфекція мікроРНК-200с пригнічувала рівні мікроРНК та/або білків інших ЕМП-асоційованих генів (ZEB1, ZEB2, TIMP2, FBLN5 та VEGF), підвищувала експресію Е-кадгерину та зменшувала рівні віментину [68].

Родина мікроРНК-29 є однією з найбільш досліджених в патогенезі ММ [64]. Мішенню членів цієї родини є більше ніж 15 генів, пов'язаних із розростанням міжклітинного матриксу [72]. March et al. встановили, що рівень експресії мікроРНК у пухлинній тканині ММ значно нижчий у порівнянні з аналогічним показником у нормальному міометрії. Ця ж група авторів також виявила, що високі рівні експресії мікроРНК-29а асоційовані із зменшенням продукції компонентів міжклітинного матриксу [145]. МікроРНК з цього сімейства можуть прямо чи опосередковано регулювати багато функціональних генів на сигнальному каскаді протеазакінази В (Akt), що, у свою чергу, сприяє виживанню та росту клітин у відповідь на позаклітинні сигнали [205]. Продемонстровано, що високі рівні мікроРНК-29b асоціюються з інгібуванням експресії білків позаклітинного матриксу та ростом ЛМ. Автори виявили, що нокаут мікроРНК-29b у трансплантатах міометрія був, але недостатнім для того, щоб викликати розвиток новоутворень. Важливо відзначити, що це дослідження підтвердило попередні спостереження щодо пригнічення експресії мікроРНК-29b естрогенами та прогестероном, що, в свою чергу, підвищує експресію колагену [166].

Подібною є й роль мікроРНК-29b, оскільки їх експресія у низці досліджень виявилася значно нижчою у міоматозних вузлах порівняно із здоровим міометрієм. До відкриття родини мікроРНК-146 ряд авторів припускали, що патогенез одиничних і множинних ММ може відрізнятися. Rakiz та співавт. встановили, що у жінок з обтяженим сімейним анамнезом, раннім менархе та початком статевого життя розвивається багатовузлова ММ, на відміну від жінок із пізнім менархе, відсутністю пухлинних захворювань в роду та у тих, які почали статеве життя після пубертатного періоду [158]. Yang та співавт. виявили порушення експресії ряду мікроРНК, включаючи

мікроРНК-146b-5p у жінок з міоматозними вузлами і продемонстрували їх роль у розвитку як одновузлових, так і багатовузлових ММ. У цій же роботі повідомляється, що довгі некодуючі РНК (lncRNAs) можуть впливати на експресію мікроРНК. Автори дійшли висновку, що lnc-AL445665.1-4 задіяна в розвитку множинних міоматозних вузлів, взаємодіючи з мікроРНК-146b-5p, і вони можуть стати новими потенційними мішенями при терапії міоми матки [206].

Незважаючи на великий прогрес у розумінні епігенетичних механізмів розвитку пухлини, мало відомо про механізми та функції епігенетичної регуляції у формуванні ММ та подальшому її розвитку.

Отже, останнім часом декілька підходів, включаючи картографування 5-метил-цитозинів по всьому геномі, дозволили краще зрозуміти роль епігенетичних змін у біології пухлин. Розуміння механізмів порушення сигналіngu та епігенетичної регуляції в клітинах ММ надасть нові можливості для розробки ефективного терапевтичного підходу, здатного ефективно зменшити тяжкість та розміри ММ, уникаючи побічних ефектів від застосованого виду лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводилось впродовж 2018-2025 років на базі клінічних підрозділів кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, епігенетичні дослідження проводилися на базі ТОВ «Клініка персоналізованого дизайну діагностики і терапії».

Дизайн дослідження складався з 4 етапів.

На 1-му етапі проведено ретроспективне вивчення історій хвороб 150 жінок із симптомною ММ віком від 25 до 50 років. Глибина пошуку – 5 років.

На 2-му етапі було визначено досліджуваний контингент жінок та розділення їх на групи.

На 3-му етапі проведено клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження у 28 прооперованих жінок репродуктивного віку з ММ, які склали основну групу та 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які увійшли до контрольної групи.

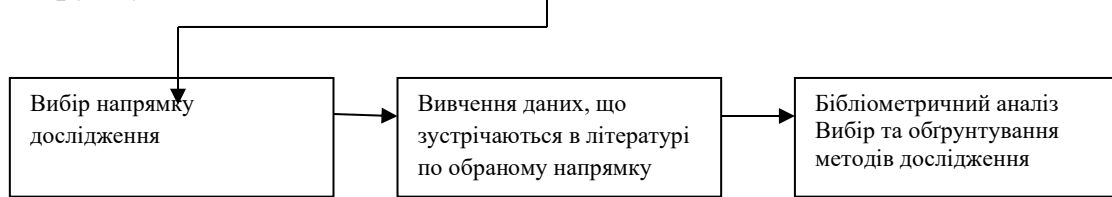
На 4-му етапі було виконано аналіз та обробку отриманих результатів.

Програма обстеження пацієнток відповідала чинним клінічним протоколам та рекомендаціям ACOG [26, 144].

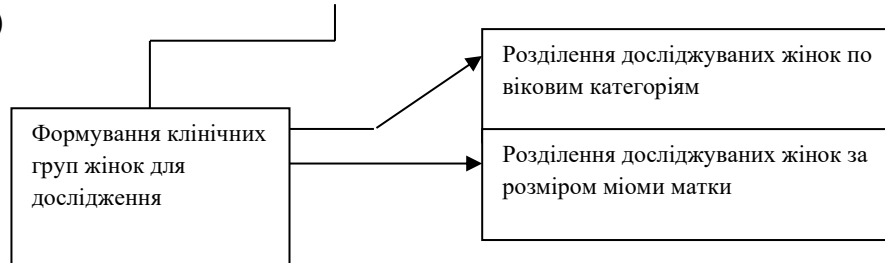
Дослідження виконане із дотриманням сучасних біоетичних вимог, регламентованих декларацією Всесвітньої медичної організації (Гельсінкі, 1964); рекомендаціями Ради міжнародних наукових товариств (1993, 2001), рекомендаціями щодо сумлінної клінічної практики GCP; рекомендаціями ВООЗ (1995), директиви ЄС щодо проведення та етичних принципів клінічних випробувань (2001) [9].

Всі пацієнтки підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження затверджений на засіданні локальної комісії з біоетики (№ 16 від 18.05.2020).

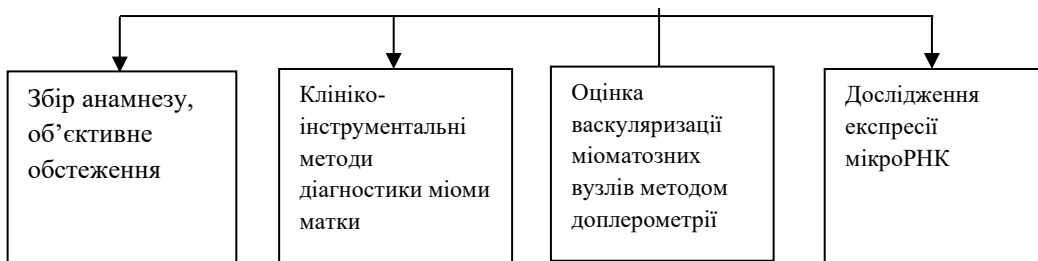
1-й етап (вибір напрямку, вивчення літератури, визначення завдань та обґрунтування методів дослідження)



2-й етап (визначення досліджуваного контингенту жінок та розділення їх на групи)



3-й етап (клінічне, лабораторне, інструментальне та морфологічне дослідження)



4-й етап (аналіз та обробка отриманих результатів)

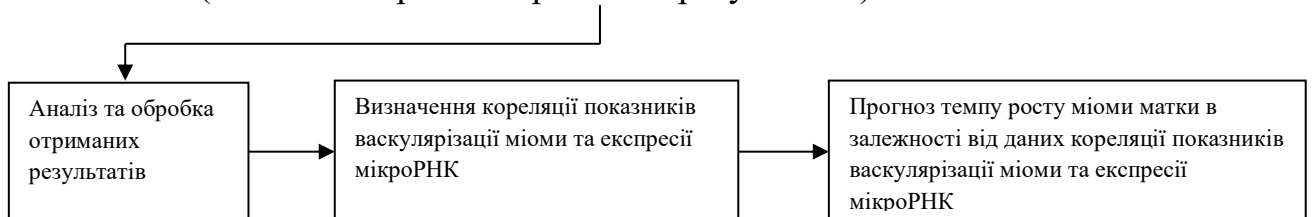


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.2. Матеріал проспективного дослідження

На 3-му етапі виконання дисертаційної роботи було проведено клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження у 28 прооперованих жінок репродуктивного віку з симптомною ММ, які склали основну групу, та 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які увійшли до контрольної групи.

У контрольній групі в залежності від віку були сформовані наступні групи:

- група K1 (вік < 40 років) – 14 жінок;
- група K2 (вік $\geq$ 40 років) - 16 жінок.

Враховуючи той факт, що переважна більшість жінок контрольної групи, а саме 90 % (27 жінок) мали ІМТ < 25 кг/м² не було доцільності розділяти їх на окремі групи.

В подальшому пацієнткам основної групи проведено комплексне загально-клінічне, клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження з детальним вивченням скарг, акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, УЗД органів малого таза у конвексному та дуплексному режимі як трансабдомінально так й трансвагінально та епігенетичне дослідження.

Пацієнткам контрольної групи проводились загально-клінічні профілактичні дослідження.

Термін катамнестичного спостереження склав 12 місяців.

2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Всі пацієнтки проходили обстеження із включенням наступної лабораторної панелі: загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС), печінкові проби (АСТ, АЛТ, ГГТ, сечовина, ЛФ, білірубін та фракції), протеїнограма, коагулограма, глюкоза крові натще за стандартними методиками [15].

Всім пацієнткам проводили УЗД органів малого таза на 5-8 день МЦ на апараті VOLUSON EXPERT E8 (США). Оцінювали товщину ендометрія, наявність, розміри та локалізацію міоматозних вузлів. Додатково до конвексного датчика застосовували кольорове доплерівське картування [156].

Матку сканували для визначення кількості міоматозних вузлів, визначення домінуючого/найбільшого вузла та оцінки наявності дегенеративних змін.

Васкулярність домінуючого міоматозного вузла визначали за допомогою кольорової доплерографії та класифікували вузли як васкулярні або аваскулярні. Васкуляризовані міоми далі характеризували як такі, що мають лише периферичну васкулярність, центральну васкулярність або змішану васкуляризацію - периферичну та центральну.

Периферична васкулярність означає наявність лише перивузових (капсульних) артерій, тоді як периферична та центральна васкуляризація - наявність як перивузових (капсульних) артерій, так і внутрішньовузових (ядерних) артерій одночасно.

Доплерівські вимірювання швидкості були отримані з капсульних та/або ядерних артерій домінуючого міоматозного вузла з використанням зразка об'ємом доплерівського затвора 1 мм, розміщеного в центрі судини, і кута доплерівського звуку менше 60°.

Індекс пульсації (ІП) (також відомий як індекс Гослінга) – це розрахований параметр потоку при УЗД, отриманий із максимального, мінімального та середнього доплерівського зсуву частоти протягом певного серцевого циклу. Індекс розраховується за наступною формулою [156]:

$$PI = \frac{v_{max} - v_{min}}{v_m}, \quad (2.1)$$

де v_{max} - пікова (максимальна) систолічна швидкість кровотоку;

v_{min} – мінімальна діастолічна швидкість;

v_m – середня швидкість кровотоку.

Резистивний індекс (індекс Пурсело, ІР) – це розрахований параметр потоку при УЗД, отриманий із максимального, мінімального та середнього доплерівського зсуву частоти протягом певного серцевого циклу. ІР визначали за формулою:

$$IR = \frac{PSV - EDV}{PSV}, \quad (2.2)$$

де PSV (peak systolic velocity) – пікова систолічна швидкість кровотоку;

EDV (end-diastolic velocity) – кінцева діастолічна швидкість кровотоку.

За наявності АМК виконували гістероскопічне дослідження в умовах операційної зали за допомогою ендоскопічного обладнання «Karl Storz» (Німеччина) та HEOS Comeg (Китай), хірургічного інструментарію [51]. У якості дистензійного середовища використовували фізіологічний розчин. Оцінювали розміри і форму порожнини матки, рельєф її стінок, стан ендометрію, ступінь виразності і рівномірності судинного малюнка, товщину, забарвлення та характер складчастості ендометрію [51, 159]. За потреби виконували біопсію підозрілих ділянок з наступним патоморфологічним дослідженням.

2.4. Метод кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі для визначення експресії мікроРНК

Для дослідження експресії мікроРНК у пухлинній тканині 28 хворих на ММ, заключених в парафінові блоки було застосовано метод ПЛР у реальному часі (real time PCR) [16]. Тотальну РНК виділяли за допомогою комерційного набору «RN-easy PFPE Kit» (QIAGEN, Німеччина) за протоколом виробника. Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі «NanoDrop 2000c Spectrophotometer» (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при довжині хвиль 260 та 280 нм. РНК розчиняли у трис-ЕДТА буфері та до проведення ПЛР зберігали при температурі -20°C.

Одноланцюгову ДНК синтезували з 100 нг загальної РНК з використанням стандартного методу для зворотної транскрипції, для проведення ПЛР зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР) використовували готовий набір «LunaScript® RT SuperMix Kit (New England Biolabs, Inc., США) згідно інструкцій виробника, із застосуванням специфічних до досліджуваних мікроРНК праймерів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Послідовності праймерів для визначення експресії мікроРНК

ID	Послідовність зрілої мікроРНК	Stem-loop праймер для синтезу кДНК	Forward праймер
hsa-mRNA-29b	5'- CUUCUGGAAGCUC GUUUCACAUGGUG GCUUAGAUUUUUC CAUCUUUGUAUCU AGCACCAUUUGAA UCAGUGUUUUAGG AG-3'	5'- GTTGGCTCTGGT GCAGGGTCCGA GGTATTCGCACC AGAGCCAACCTC CTA-3'	5'- GGCTTCTGGAAGCT GGTTT-3'
hsa-mRNA-146a	5'- CCGAUGUGUAUCC UCAGCCUUUGAGA ACUGAAUCCAUG GGUUGUGUCAGUG UCAGACCUAUGAA AUUCAGUUCUUC GCUGGGAUAUCUC UGUCAUCGU-3'	5'- GTTGGCTCTGGT GCAGGGTTCGAG GTATTCGCACCA GCCAACAACCCA -3'	5'- GTTTGGTGAGAACT GAATTCCA-3'

Послідовності праймерів для ЗТ-ПЛР та ПЛР в реальному часі були визначені за допомогою інструмента Genomics (Угорщина) [87] та синтезовані компанією Metabion (Німеччина). ЗТ-ПЛР проводили в ампліфікаторі GeneAmp PCR System 2720 (Thermo Fisher Scientific, США). Згідно послідовностей stem-loop праймера, для ПЛР в реальному часі було використано стандартний reverse primer 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3' для мікроРНК-29b та -146a, а також forward праймери (див. табл. 2.2)

Після закінчення ЗТ-ПЛР до продукту реакції додавали суміш реагентів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2х-універсальна суміш Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X), ThermoScientific, USA	10,0
Вода, очищена від нуклеаз	4,0
20х суміш прямих та зворотніх праймерів для мікроРНК	1,0
кДНК	5,0
Всього	20,0

В подальшому проводили ПЛР у реальному часі за заданими умовами (табл. 2.3).

Таблиця 2.3.

Умови проведення ПЛР (кількість зразка – 20 мкл)

КРОК	Активація білка Ampil Taq Gold	ПЛР, 40 циклів	
	HOLD	Денатурація	Подовження ланцюга
час	10 хвилин	15 с	60с
Температура, °C	95	95	60

В якості ендogenous контролю для об'єктивізації показників експресії використовували мікроРНК RNU48, оскільки для неї показана мінімальна дисперсія в періоди порогового циклу (Ct) порівняно з іншими ендogenous контролюями. Ця мікроРНК є однією з валідованих house-keeping малих РНК для досліджень на пухлинному матеріалі людини як *in vitro* так й *ex vivo* [60]. Послідовності праймерів мікроРНК RNU48 взяті з ресурсу NLM: праймер для синтезу кДНК: 5'-CTCTGACC-3', forward 5'-AGTGATGATGACCCCAGGTAAGTC-3', reverse 5'-CTGCGGTGATGGCATCAG-3'.

2.5. Медико-статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програмного забезпечення JASP 0.14.1 компанії JASP (Нідерланди) та Statistica 14.0 компанії TIBCO (США) [28, 105].

Всі масиви даних оцінювали за типом розподілу. Дані, що відповідали критеріям гомоскедастичності обробляли параметричними методами. Для порівняння середніх значень двох незалежних між собою вибірок застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. Для порівняння середніх значень двох залежних між собою вибірок застосовували t-критерій Стюдента для залежних вибірок [199].

Дані з високою гетерогенністю, розподіл яких відрізнявся від нормального, обробляли непараметричними методами [28, 199].

З метою порівняння незалежних вибірок за кількісною ознакою використовували U критерій Манн-Уїтні. Для порівняння залежних вибірок використовували W критерій Вілкоксона [1, 199].

Для оцінки зв'язку рангових величин використовували коефіцієнт кореляції Спірмена [199], для перемінних шкали відношень – коефіцієнт кореляції Пірсона [1, 199].

Нульова гіпотеза приймалася при $p > 0.05$ [1, 28, 105, 199].

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИМПТОМНОЇ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ

Під час ретроспективного вивчення історій хвороб 150 жінок з симптомною ММ віком від 25 до 50 років (2015-2020 роки), встановлено, що за віком вони розподілялися наступним чином (рис. 3.1).

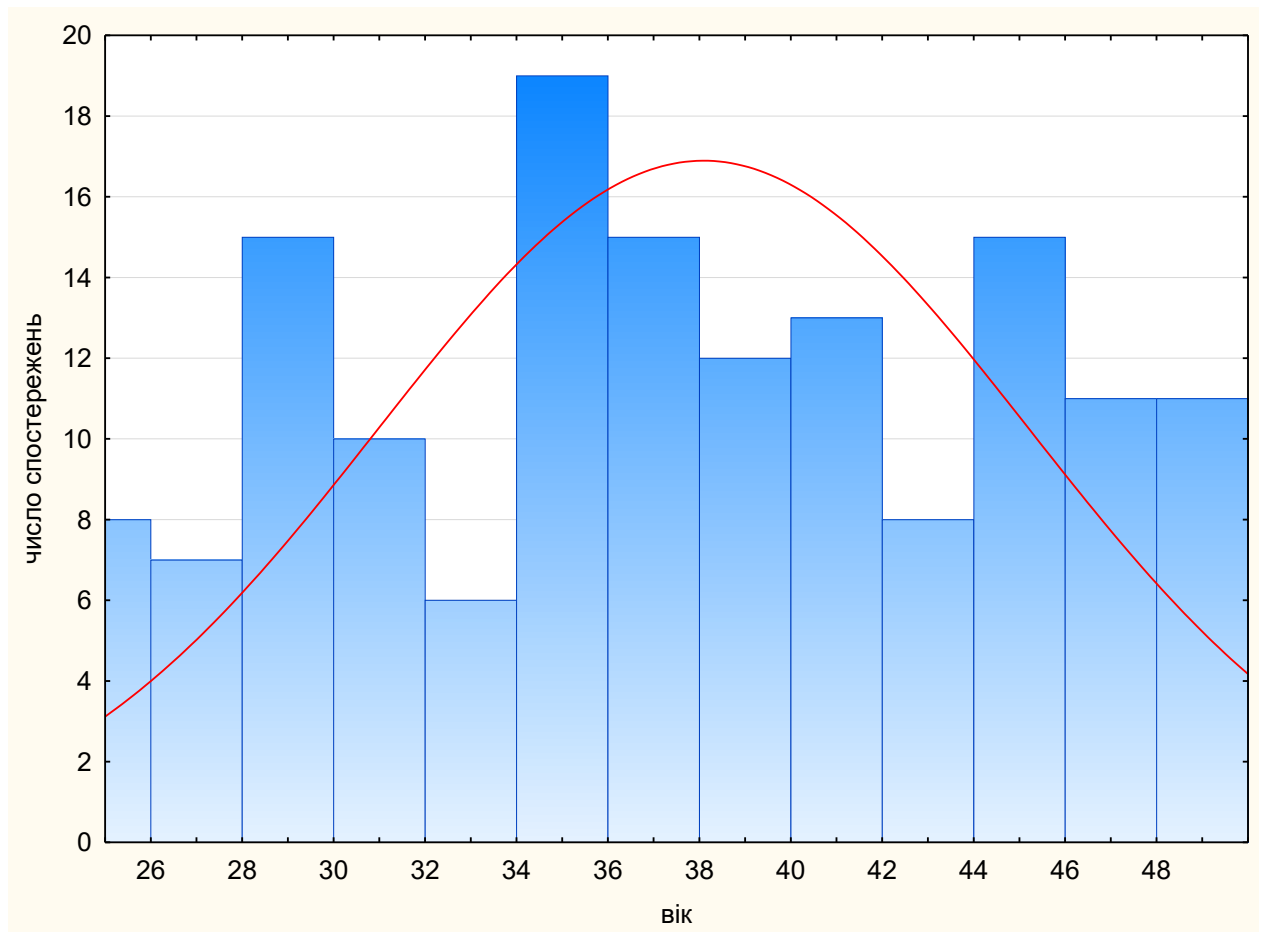


Рис. 3.1. Розподіл хворих на ММ за віком

При подальшому аналізі встановлено, що репрезентація пацієток за віковими інтервалами є нерівномірною. Так, пацієток у віці 25-30 років було 30 (20,0 %), 31-35 років – 27 (18,0 %), 36-40 років – 35 (23,3 %), 41-45 років – 32 (21,3 %), а у 46-50 років – 26 (17,3 %), що відповідає середньому віку ($38,0 \pm 0,61$) року при бімодальному розподілі даних (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл хворих на ММ за віком (ретроспективне дослідження)

Вік	Абс.	%
25	4	2,7
26	4	2,7
27	2	1,3
28	5	3,3
29	7	4,7
30	8	5,3
31	3	2,0
32	7	4,7
33	4	2,7
34	2	1,3
35	11	7,3
36	8	5,3
37	8	5,3
38	7	4,7
39	7	4,7
40	5	3,3
41	4	2,7
42	9	6,0
43	3	2,0
44	5	3,3
45	11	7,3
46	4	2,7
47	6	4,0
48	5	3,3
49	4	2,7
50	7	4,7

За аналізом даних літератури, середній вік на момент постановки діагнозу: «Міома матки» у багатьох країнах коливається в межах від 33,5 до 36,1 років, незалежно від рівня доступу до ресурсів системи охорони здоров'я та надання медичних послуг [98]. Таким чином, середній вік пацієнток в нашій ретроспективній вибірці є дещо старшим, ніж зазначений в світовій літературі.

Таке пізнє виявлення захворювання може мати декілька пояснень. По-перше більшість випадків ММ є малосимптомними, а тому виявлення міоматозних вузлів може бути випадковою знахідкою під час обстежень з приводу інших захворювань або планової диспансеризації. По-друге, в Україні звернення до фахівця пацієнтки навіть із симптомною ММ часто відкладається, хвора «терпить» або чекає на покращення симптомів, зволікаючи із зверненням по медичну допомогу.

При аналізі основних скарг пацієнток із симптомною ММ встановлено, що найбільш частими скаргами були АМК (119 (79,3 %) випадків) у вигляді рясних менструацій (47 (31,3 %)) та частих менструацій (72 (48,0 %)), дисменореї (36 (24,0 %)), синдрому хронічного тазового болю (24 (16,0 %)), дизурії (35 (23,3 %)), диспареунії (19 (12,7 %)) (рис. 3.2).

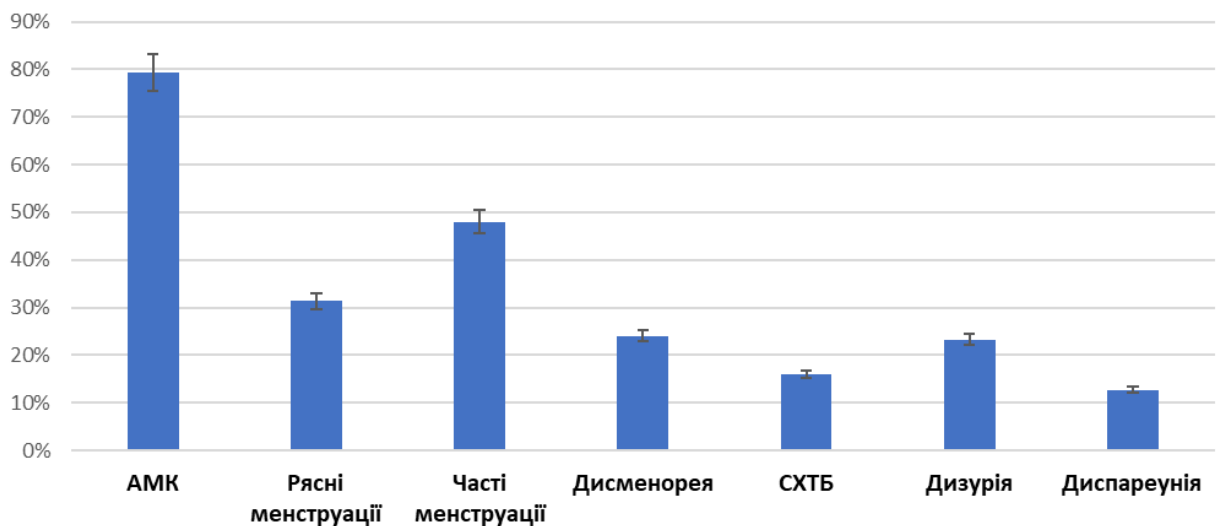


Рис. 3.2. Основні скарги хворих на ММ

Первинна безплідність була констатована у 14 (9,3 %) хворих, вторинна – у 29 (19,3 %).

Скарги загального характеру (підвищена стомлюваність, погане самопочуття, часті головні болі, млявість) відзначали 44 (29,3 %) пацієнток, у яких, як правило, мали місце АМК у вигляді надмірних менструацій, а отже хронічна крововтрата приводила до вторинної анемії.

Більшість жінок мали нормотрофний аліментарний статус (98 (65,3 %)). У 42 (28,0 %) була надлишкова вага тіла ($IMT > 25,0 \text{ кг/м}^2$), з них у кожної

третьої (14 (33,3 %)) були ознаки ожиріння ($IMT > 30,0 \text{ кг/м}^2$). У решти хворих (10 (6,7 %)) відзначався гіпотрофний аліментарний статус ($IMT < 18,0 \text{ кг/м}^2$).

Анамнестичні дані свідчили про наявність у хворих різноманітних чинників ризику розвитку ММ. Так, обтяжений спадковий анамнез по пухлинній патології міометрія був у 47 (31,3 %) хворих. Професійні шкідливості (робота з пестицидами, паливно-мастильними матеріалами, хімікатами) виявлені у 9 (6,3 %) пацієнток. Одержували тамоксифен з приводу раніше оперованого раку молочної залози 7 (4,7 %) хворих. Раннє менархе було у 38 (25,3 %), пізнє – у 12 (8,0 %) хворих. Нерегулярний менструальний цикл (МЦ) на початку транзиційного періоду відзначався у 58 (38,7 %) жінок.

Регулярно відвідували гінеколога 83 (55,3 %) жінки, у решти були тривалі перерви між профілактичними оглядами фахівцем.

Бар'єрні методи контрацепції регулярно використовували 42 (28,0 %) жінки, внутрішньо-маткову систему (ВМС) – 33 (22,0 %) жінки, гормональні методи контрацепції – 49 (32,7 %) жінок, в тому числі гормональні внутрішньоматкові терапевтичні системи з повільним вивільненням левоноргестрелу (20 мкг/24 год) – 6 (4,0 %) хворих. Хімічні сперміциди використовували 8 (5,3 %) пацієнток.

Часті дитячі інфекції відзначали 43 (28,7 %) жінки. В аналізованій вибірці не було жодного випадку соціально-значущих інфекцій (малярії, туберкульозу, вірусних гепатитів).

У 13 (8,7 %) хворих на момент включення у вибірку були дані про перенесену герпетичну інфекцію, а у 8-и (5,3 %) з них мали місце сезонні загострення.

У значної частини пацієнток відзначалися різноманітні супутні захворювання, як гінекологічні так й екстрагенітальні (табл. 3.2). При цьому нерідко в тієї ж самої жінки відзначалося декілька коморбідних станів.

Таблиця 3.2

Поширеність коморбідних захворювань у пацієнток з ММ

Патологія		Частота	
		Абс.	%
Гінеко-логічна	Хронічні запальні захворювання органів малого таза	51	34,0
	Дисплазія епітелію шийки матки	37	24,7
	Доброякісна дисплазія молочних залоз	36	24,0
	Гіперплазія ендометрія	27	18,0
	Синдром полікістозних яєчників	22	14,7
	Поліпи ендометрія	16	10,7
	Доброякісні пухлини яєчників	13	8,7
	Зовнішній ендометріоз	9	6,0
	Аденоміоз	7	4,7
Екстра-генітальна	Гіпертонічна хвороба	44	29,3
	Хронічний гастрит та гастродуоденіт	21	14,0
	Варикозна хвороба нижніх кінцівок	16	10,7
	Деформуючий остеоартроз	14	9,7
	Поширений остеохондроз хребта	11	7,3
	Жовчнокам'яна хвороба	11	7,3
	Гіпотиреоз	9	6,0
	Сечокам'яна хвороба	9	6,0
	Хронічний панкреатит	8	5,3
	Метаболічний синдром	8	5,3
	Цукровий діабет 2-го типу	7	4,7
	Анкілозуючий спондиліт	7	4,7
	Псоріаз	4	2,7
	Геморой	3	2,0

Серед гінекологічних захворювань найбільш часто визначалися хронічні запальні захворювання органів малого таза – у 51 жінки (34,0 %), дисплазія

епітелію шийки матки – у 37 (24,7 %), гіперплазія ендометрія – у 27 (18,0 %), поліпи ендометрія – у 16 (10,7 %), синдром полікістозних яєчників – у 22 хворих (14,7 %), доброякісні пухлини яєчників – у 13 (8,7 %), зовнішній ендометріоз – у 9 (6,0 %) та аденоміоз – у 7 (4,7 %). Вроджені мюлерові аномалії будови матки IV, V та VI класу за ESHRE/ESGE (2013) були визначені у 18 (12,0 %) хворих. У 8 випадків (5,3 %) зустрічалася аркуатна матка.

Доброякісна дисплазія молочних залоз визначалася у 36 (24,0 %) жінок, ще у 8 (5,3 %) пацієнток в анамнезі були вказівки на оперативні втручання з приводу раку молочної залози, в тому числі 3 (2,0 %) випадки протокового раку молочної залози *in situ* та 2 (1,3 %) випадки долькової карциноми молочної залози *in situ*. Ці жінки одержували антагоніст естрогенових рецепторів – тамоксифен, який розглядається як один з чинників ризику розвитку ММ.

З екстрагенітальних захворювань часто визначалися гіпертонічна хвороба – 44 (29,3 %), хронічний гастрит та гастродуоденіт – 21 (14,0 %), варикозна хвороба нижніх кінцівок – 16 (10,7 %), жовчнокам'яна хвороба – 11 (7,3 %), сечокам'яна хвороба – 9 (6,0 %), хронічний панкреатит – 8 (5,3 %). Деформуючий остеоартроз визначено у 14 (9,7 %) пацієнток, поширений остеохондроз хребта та спонділоартрит – у 11 (7,3 %). Компенсований субклінічний гіпотиреоз визначений у 9 (6,0 %) хворих. Метаболічний синдром був виявлений у 8 (5,3 %) обстежених жінок, цукровий діабет 2-го типу – у 7 (4,7 %) жінок. Залізодефіцитна анемія була у кожної десятої жінки з симптомною ММ. Внутрішній геморої визначено у 3 (2,0 %) жінок. У 7 осіб (4,7 %) визначено різні форми анкілозуючого спондиліту, 2 (2,7 %) пацієнтки страждали на псоріаз. Таким чином, у структурі супутньої патології ретроспективно досліджених пацієнток переважали захворювання опорно-рухової та серцево-судинної системи, дещо менша кількість страждала на ендокринні розлади та хвороби органів травної системи.

При аналізі того, які препарати постійно приймали пацієнтки із симптомною ММ встановлено наступне. Найбільш часто хворі одержували комбіновані оральні контрацептиви – (68 (45,3 %)), синтетичні прогестини (18

(12,0 %)), похідні андрогенів (15 (10,0 %)), рідше – агоністи гонадотропних релізінг-гормонів (5 (3,3 %)). Крім того, відносно часто пацієнтки застосовували нестероїдні протизапальні засоби (46 (30,7 %)), інгібітори протонної помпи (38 (25,3 %)), антигіпертензивні засоби (32 (21,3 %)), прокоагулянти (25 (16,7 %)), препарати заліза (23 (15,3 %)). Номенклатура решти ліків залежала від наявності супутніх захворювань. Слід зазначити, що 39 (26,0 %) пацієнток застосовували ті чи інші лікарські засоби із власної ініціативи.

Біологічно активні добавки (нутрицевтики та парафармацевтики) регулярно вживали 45 (30,0 %) жінок.

Оперативні втручання в анамнезі були у 39 (26,0 %) жінок, в тому числі консервативна міомектомія – у 12 (8,0 %), апендектомія – у 10 (6,7 %), холецистектомія – у 8 (5,3 %).

Черепно-мозкової травми легкого ступеня в анамнезі зазнали 11 (7,3 %) жінок.

Частими застудними захворюваннями у дорослому віці страждали 28 (18,7 %) жінок. Алергологічний анамнез був обтяжений у 42 (28,0 %) випадках, у якості алергенів пацієнтки називали амброзію, харчові продукти, синтетичні миючі засоби та лікарські препарати (антибіотики, лідокаїн, тощо).

Дебют захворювання у вигляді появи симптомів ММ в середньому відбувався за $(3,7 \pm 0,12)$ року до госпіталізації жінки. Основною причиною госпіталізації було виникнення АМК.

Середній термін знаходження на стаціонарному лікуванні складав $(9,5 \pm 0,23)$ дня. У 139 (92,7 %) було досягнуто значне клінічне покращення. Летальних випадків не було.

Був проведений аналіз супутніх чинників АМК відповідно до класифікації PALM-COEIN серед 119 (79,4 %) пацієнток, у яких основним клінічним проявом ММ були АМК (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Розподіл клінічних випадків АМК за причиною

Чинник АМК	Наявність		Відсутність	
	Абс.	%	Абс.	%
Р (поліпи)	16	13,4	103	86,6
А (аденоміоз)	7	5,9	112	94,1
Л (лейоміома)	119	100,0	-	-
М (гіперплазія та злоякісні новоутворення)	27	22,7	92	77,3
С (коагулопатія)	0	0,00	119	100,0
О (оваріальна дисфункція)	58	40,3	71	59,7
Е (ендометріальні)	0	0,00	119	100,0
І (ятрогенні)	6	5,0	113	95,0
Н (некласифіковані)	0	0,00	119	100,0

Як видно з наведеного, найбільш частою супутньою причиною АМК у хворих на ММ, були оваріальна дисфункція (58 (40,3 %)) та поліпи ендометрія (16 (13,4 %)). Це збігається з даними інших дослідників [185].

Вторинна залізодефіцитна анемія помірного ступеня визначена у 15 (10,0 %) пацієнток, при цьому середній рівень гемоглобіну складав $(103 \pm 5,01)$ г/л, а еритроцитів – $(3,1 \pm 0,12) \cdot 10^{12}/\text{л}$, середній вміст тромбоцитів – $(223 \pm 7,23) \cdot 10^9/\text{л}$.

Слід також зазначити, що випадків системних коагуляційних порушень у обстежених пацієнток виявлено не було, показники коагулограми знаходилися в межах референтної норми (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Коагулограма на початку лікування у жінок з симптомною ММ

Показник	Отримані дані	Референтні значення
Час згортання крові, хв	6,3±0,31	5-10
Активованний частковий тромбопластиновий час, с	29,4±1,11	21-36
Тромбіновий час, с	16,5±0,42	14-21
Протромбіновий індекс, %	91±2,03	80-110

Проте слід зазначити, що цим жінкам не проводилась тромбоеластографія, яка у більшій мірі характеризує стан системи гемостазу. В літературі є повідомлення про розбіжності між локалізацією розташування ММ та місцем тромбозу глибоких вен, особливо при виникненні тромбоемболії легеневої артерії без ознак тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. Це може свідчити про те, що зміни коагуляційного драйву при ММ.

Розміри міоматозних вузлів коливалися у межах 5-69 мм у діаметрі, складали в середньому (38,1±0,81) мм (рис. 3.3).

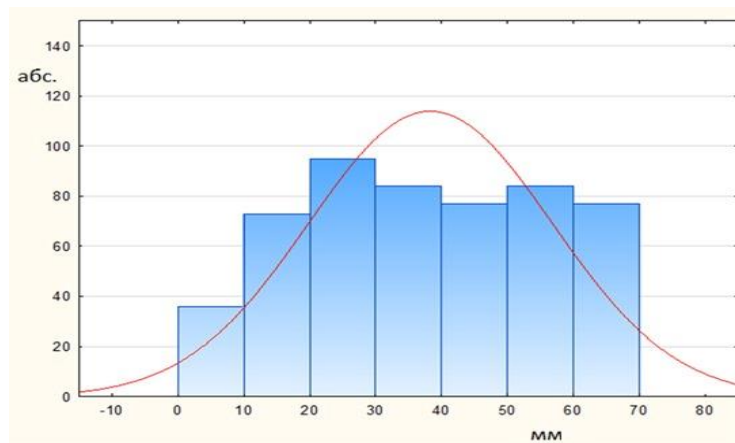


Рис. 3.3. Розподіл найбільшого діаметра міоматозних вузлів у жінок з симптомними ММ

При оцінці даних щодо зміни розмірів вузлів впродовж терміну спостереження встановлено, що у 26 (17,3 %) випадках їх ріст із збільшенням об'єму пухлини в середньому на 25-30 %.

При бімануальному дослідженні розміри міом оцінювалися як еквівалентні 6-8 тижням вагітності. Значну біль при вагінальному обстеженні відчували 63 (42,0 %) жінки.

Важливу інформацію щодо локалізації та розмірів міоматозних вузлів зазвичай отримували під час ультразвукографічного дослідження.

Середня кількість міоматозних вузлів склала $3,1 \pm 0,12$, при цьому найбільш частою комбінацією була або наявність декількох інтрамуральних/інтерстиціальних вузлів, або присутність інтрамурального та субмукозного вузла.

За результатами УЗД у 79 (52,9 %) жінок було діагностовано міому змішаної локалізації, а у 38 (25,5 %) – інтрамуральної. У межах вікових груп також прослідковувались певні відмінності: зокрема, у групі 20-30 років не було діагностовано міоми субмукозної або інтрамуральної локалізації, тоді як у 23 (75 %) випадків виявлялися вузли змішаної локалізації. Водночас, враховуючи гетерогенність міоми як патологічного процесу, а також вплив генетичних чинників, гормонального статусу та інших індивідуальних особливостей, можна припустити, що варіанти локалізації не завжди залежать від віку пацієнтки. Стосовно кількості міоматозних вузлів, то переважали випадки з множинними вузлами (58,8 %) над одинарними вузлами (41,2 %). Результати аналізу у межах вікових груп кореспондувались з даними літератури, той факт, що у жінок більш старшого віку переважає багатовузлова ММ повністю співпадає з нашими даними, зокрема у віковій групі 41-52 роки багатовузлова міома діагностована у 39 (67,6 %) пацієнток, що може бути пов'язане з тривалим впливом естрогенів та прогестерону, а також з накопичувальним ефектом різних факторів ризику упродовж життя.

При доплерометричному дослідженні маткового кровотоку встановлено, що середня швидкість лінійного кровотоку по маткових артеріях складала в середньому $(43,3 \pm 3,81)$ см/с, ІР – $0,7 \pm 0,12$. У найбільшому міоматозному вузлі середня швидкість кровотоку була дещо меншою й складала лише $(29,4 \pm 2,41)$ см/с при ІР $0,6 \pm 0,12$.

За результатами доплерометричного аналізу, у більшості пацієнток ретроспективної групи (115 (76,6 %)) міоматозні вузли мали виявлений кровотік, тоді як у 35 (23,4 %) випадків вузли були аваскулярними. На рис. 3.4 представлено кількісну характеристику основних варіантів васкуляризації.

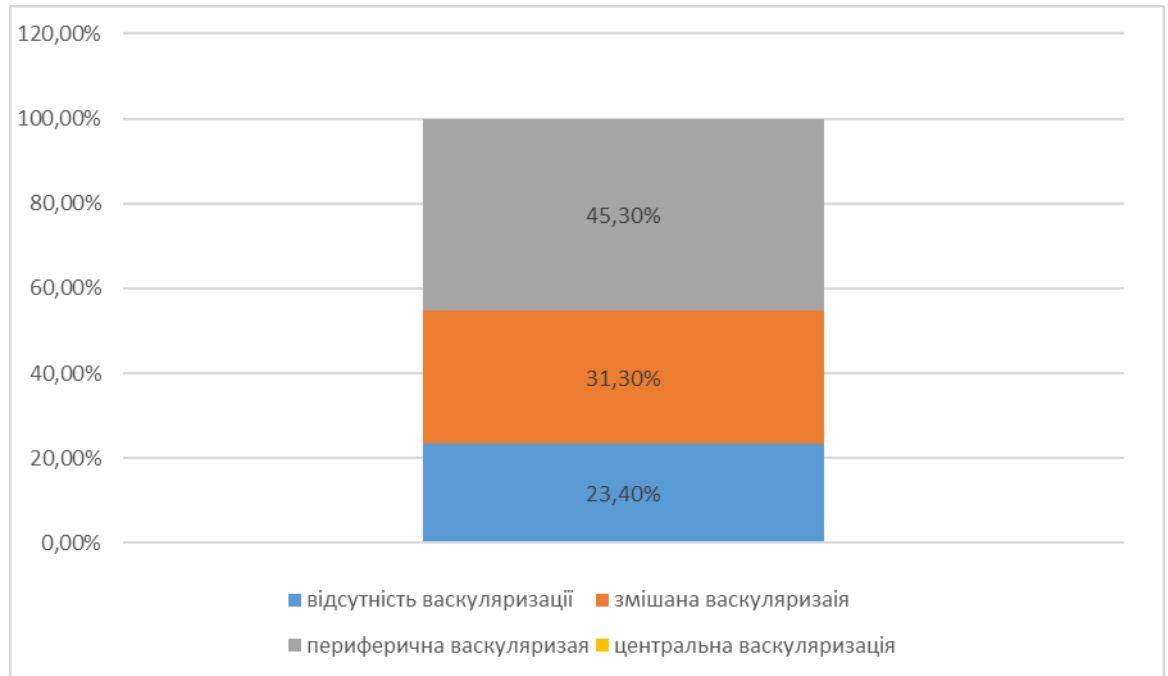


Рис. 3.4. Варіанти васкуляризації міоматозних вузлів у пацієнток ретроспективного етапу дослідження

Слід зазначити, що за даними доплерометричного дослідження у жодної з пацієнток не було виявлено центральної васкуляризації міоматозних вузлів. У більшості випадків переважав периферичний тип кровопостачання (68 (45,3 %)), тоді як змішаний тип спостерігався у 47 (31,3 %) пацієнтки.

Оцінку стану кровопостачання вузлів проводили на основі показників ІР та ПІ. Про задовільний стан кровопостачання вузлів свідчили наступні значення вищезгаданих індексів, зокрема ІР знаходився в межах 0,5-0,6 а ПІ в межах 1,1-2,0.

Задовільний рівень васкуляризації міоматозного вузла може сприяти прогресуванню патологічного процесу, проте ріст пухлини зумовлений не лише станом кровопостачання, а й мітотичною активністю клітин, а також співвідношенням процесів проліферації та апоптозу.

Враховуючи, що за результатами доплерометрії більшість міоматозних вузлів мали змішаний або периферичний тип васкуляризації, окрему увагу було приділено оцінці мітотичної активності клітин пухлини при гістологічному дослідженні операційних матеріалів. Згідно з даними гістологічного дослідження, у 35 (23,4 %) випадках із загальної кількості було виявлено проліферативну активність клітин міоматозного вузла, до того ж слід зазначити, що дані вузли мали змішаний тип кровопостачання. Це дало підстави припустити, що наявність змішаного кровотоку в міоматозному вузлі потенційно може бути предиктором росту пухлини. Проте подальший аналіз гістологічної картини міоматозних вузлів із змішаним типом васкуляризації показав, що лише 25 % з них мали проліферативну активність, тоді як у 75 % - вона була відсутня. Таким чином, хоча наявність у пухлині васкуляризації та її тип (змішана, центральна чи периферична) можуть мати певний прогностичний потенціал, однак наразі їхня діагностична цінність у прогнозуванні подальшого розвитку патологічного процесу недостатньо визначена та потребує подальшого поглибленого вивчення у межах проспективних клінічних досліджень.

Заслуговує на увагу випадок метастазування ММ, який спостерігався в однієї із жінок, включених до вибірки на ретроспективному етапі.

Метастази ММ є рідкісним явищем [88]. В літературі вони отримали такі назви, як доброякісна метастазуюча лейоміома (BML), внутрішньовенний лейоміоматоз (IVL), дисемінований перитонеальний лейоміоматоз (DPL), заочеревинний лейоміоматоз (RPL) і паразитарна лейоміома (PL) [45, 123, 157, 169].

Множинні загадкові легеневі вузлики, що є результатом BML, були вперше описані Маршаллом, Моррісом і Штайнером. BML можна спостерігати як утворення з гістологічно доброякісними ознаками, але воно також може демонструвати метастатичний потенціал і визначатися клінічно як дифузні пухлини легень. Це рідкісне захворювання має багато назв, однак номенклатура його досі є предметом суперечок різних авторів та наукових шкіл [123].

Внутрішньосудинний лейоміоматоз є ще більш рідкісним явищем, у цьому випадку патологічний процес може поширюватися на серцево-легеневу систему, включаючи праве передсердя, правий шлуночок та легеневі артерії [45, 89, 169].

У практиці університетської клініки був зареєстрований випадок, коли у пацієнтки Х., 35 років виникли скарги на ядуху, нестачу повітря та кашель, що змусило її звернутися до сімейного лікаря. На рентгенограмі органів грудної клітини визначені в обох легенях велико-вогнищеві тіні, після чого на КТ органів грудної клітини була підтверджена картина багато-вогнищевого ураження легенів вторинного характеру [24, 88, 89].

З анамнезу відомо, що у дитинстві жінка росла й розвивалася не відстаючи від однолітків. Менархе у 12 років, цикл встановився одразу з тривалістю до 5-7 днів через 24-26 днів. Статеве життя з 19 років, вагітності – 2, пологів – 2, аборти – 0, позаматкові вагітності – 0

Перші пологи 10.08.2010 рік – природні пологи у терміні 38 тижнів (дистрес плоду в 2-му періоді, накладення вихідних акушерських щипців), народився хлопчик, 3590 г, 53 см, по Апгар 7-9 балів. Другі пологи 22.12.2016 р. – кесарів розтин у зв'язку з рубцем на матці після консервативної міомектомії з проникненням у порожнину матки, передчасного розриву плідних оболонок, народився хлопчик, 2900 г, 47 см, 8-8 балів за шкалою Апгар.

Травми голови та хребта пацієнтка заперечувала, у 1988 р. – апендектомія, соціально значущі інфекції заперечувала, алергологічний анамнез був не обтяжений.

Сімейний гінекологічний анамнез: у бабусі – ММ, гістеректомія; у матері - ММ у 44-45 років, гістеректомія.

У 2012 році у пацієнтки була виявлена ММ великих розмірів (діаметр 88 мм) на тлі рясних та тривалих менструацій (до 10 днів) та вторинної анемії (Hb 95 г/л).

На момент звернення жінка страждала на низку хронічних захворювань, а саме: хронічний пієлонефрит у стадії ремісії, генералізований тривожний розлад (2019 р.), екзема кистей неуточної етіології (2019 р.).

10.08.2012 виконана лапаротомія по Пфаненштилю, консервативна міомектомія з проникненням у порожнину матки, накладання дворядного безперервного шва на матку, протиспайкового бар'єру "Інтерсид".

Гістологічний висновок №16820-2/12 – клітинна лейоміома 8×7×6,5 см з поодинокими патологічними мітозами, рекомендовано імуногістохімічне дослідження, яке виявило наявність високої експресії рецепторів естрогенів (ER1).

Після виконаного оперативного втручання впродовж декількох років хвора не мала жодних скарг. При планових УЗД органів малого таза (ОМТ) від 26.11.2012 та 22.03.2013 об'ємних патологій не було виявлено.

В подальшому, у 2017 році у хворі була діагностована малосимптомна ММ (по задній стінці інтрамуральний вузол 9×10 мм). Впродовж року сонографічна картина була стабільною:

- УЗД ОМТ від 12.12.2017 р. – вузлова ММ (по задній стінці інтрамурально прилягає до ендометрія, інтрамурально-субмукозний вузол 10×9 мм із помірним кровотоком).

- УЗД ОМТ від 04.04.2018 р. – вузлова ММ (по задній стінці інтрамурально прилягає до ендометрія вузол 10×11 мм)

Прогресування захворювання зареєстровано через два роки. З того часу розміри міоматозного вузла поступово збільшувалися, про що свідчили результати обстеження пацієнтки:

- УЗД ОМТ від 13.09.2019 р. – вузлова ММ (по задній стінці інтрамурально-субмукозна, міоматозний вузол 18×15 мм без ознак васкуляризації, що проростає в порожнину матки);

- УЗД ОМТ від 27.02.2020 р. - вузлова ММ, дрібний поліп ендометрія (по задній стінці інтрамурально-субмукозна, міоматозний вузол 25×27 мм з ознаками васкуляризації, в ділянці післяопераційного шва ніша, в стінці гіперехогенне включення 5,2 мм);

- УЗД ОМТ від 09.09.2020 р. - УЗ-ознаки вузлової ММ (по FIGO 2-3). По задній стінці інтрамурально візуалізується вузол розмірами 29×31×39 мм з помірним периферичним кровотоком при кольоровому доплєовському картуванні (КДК). Порожнина матки інтрамурально-субмукозно деформована за рахунок міоматозного вузла розмірами 11,5х11 мм в ділянці дна.

Від запропонованого оперативного втручання жінка відмовлялася тому, що до появи бронхо-легенової симптоматики ММ ніяк її не турбувала.

В подальшому (15.09.2020 р.) пацієнтці було виконано бронхоскопію з біопсією, де встановлено наявність стенозу LB4 та інфільтрація LB6. Гістологічний висновок від 24.09.2020 №2100-01/20 був наступним: 1. слиз, поодинокі уривки епітелію слизової бронха без особливостей; 2. слиз, фрагменти слизової бронха з осередковою незначною гіперплазією епітелію.

Для уточнення діагнозу 23.09.2020 р. виконано позитронно-емісійна томографія, КТ з контрастом, під час якої гіперметаболических патологічних утворень знайдено не було, проте, у брижі тонкої кишки ліворуч. на рівні лівої здухвинної ділянки, визначалося солідне метаболічно неактивне утворення у вигляді вузла неправильної форми розмірами 33×21 мм, який не мав анатомічного зв'язку із кишківником.

Таким чином, навіть після місяця діагностичного пошуку визначити природу ураження бронхо-легенової системи та виставити остаточний діагноз не вдалося.

В подальшому пацієнтка була госпіталізована у відділення торакальної хірургії Військово-медичного клінічного центра Південного регіону (ВМКЦПР). Виконана правобічна відеоторакоскопія, з біопсією правої легені. Проведена санація та дренування плевральної порожнини

Імунногістохімічне дослідження показало, що тканина біоптату відповідає веретеноподібній лейоміомі, про що свідчила негативна реакція на фосфогістони, ЕМА, STAT6, TTF-1, CD34. Однозначної відповіді на запитання чи є пухлина первинно-множинною лейоміомою, чи, все ж це метастатична лейоміома матки, дослідження не дало, але з урахуванням анамнезу другий варіант був більш ймовірним діагнозом.

У цей час перебіг захворювання ускладнився АМК. Повторне КТ з контрастуванням показало прогресування хвороби: КТ органів грудної клітини – КТ-картина багато-осередкового ураження легень, плеври, ймовірно, вторинного характеру (метастазування). При порівнянні з КТ-дослідженням від 11.09.2020 р., вогнища у легенях без динаміки, однак, з'явилися вогнища ураження плеври.

Пацієнтка була повторно госпіталізована до ВМКЦПР з діагнозом: «Вузлова ММ (метастазуюча, проліферуюча). АМК. Постгеморагічна анемія легкого ступеня. Спайковий процес черевної порожнини та малого таза I-II стадії». Виконано лапароскопічний вісцеролізис та ендоскопічну гістеректомію з матковими трубами, ревізію органів черевної порожнини, дренування порожнини малого таза.

Для гістологічного дослідження були відібрані матка з шийкою матки, маткові труби та фрагмент жирової тканини із включенням лімфатичних вузлів. Гістологічна картина відповідала лейоміомі ендометрія (ICD – O889/0). Ендометрій перебував у фазі порушеної проліферації після неповного зворотнього розвитку секреторних змін. Хронічний неактивний цервіцит. Лімфовузли – звичайної гістологічної будови без ознак пухлинного росту.

В подальшому пацієнтка була консультована у клініці LISOD, де їй був виставлений діагноз: «Первинна доброякісна метастазуюча лейоміома матки. Вторинне ураження легень. Стан після правобічної відеоторакоскопії, біопсії правої легені (30.09.2020), ендоскопічної гістеректомії з матковими трубами (05.11.2020), гістологічне та імуногістохімічне дослідження – CSD». Було рекомендовано динамічне спостереження, під час якого неодноразово проводився КТ-онкоскринінг та радіологічний консиліум. У січні 2021 року був призначений тамоксифен. 3.04.2021 було виконано МРТ ОМТ із контрастування, визначені ознаки прогресування хвороби – утворення неправильної форми, близької до овоїдної, з чіткими бугристими краями, попереду від кукси піхви з поширенням парасагітально вліво, розміром 52x32x29 мм.

На рис. 3.5 наведено зовнішній вигляд пухлинного утворення при повторному УЗД ОМТ.

14.04.2021 пацієнтка була консультована, після чого у клініці LISOD їй був виставлений остаточний діагноз: «Первинна доброякісна метастазуюча лейоміома матки. Вторинне ураження легень. Стан після правобічної відеоторакоскопії, біопсії правої легені (30.09.2020), ендоскопічної гістеректомії з матковими трубами (05.11.2020), гістологічне та імуногістохімічне дослідження – CSD. 12/2020 – стабільна рентгенологічна картина. 03/2021 – рентгенологічна прогресія хвороби в легенях, локальний рецидив хвороби у тазу, 04/2021 – подальше збільшення тазового рецидиву». Хворій рекомендовано двобічну аднексектомію з видаленням тазового метастазу та подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням.

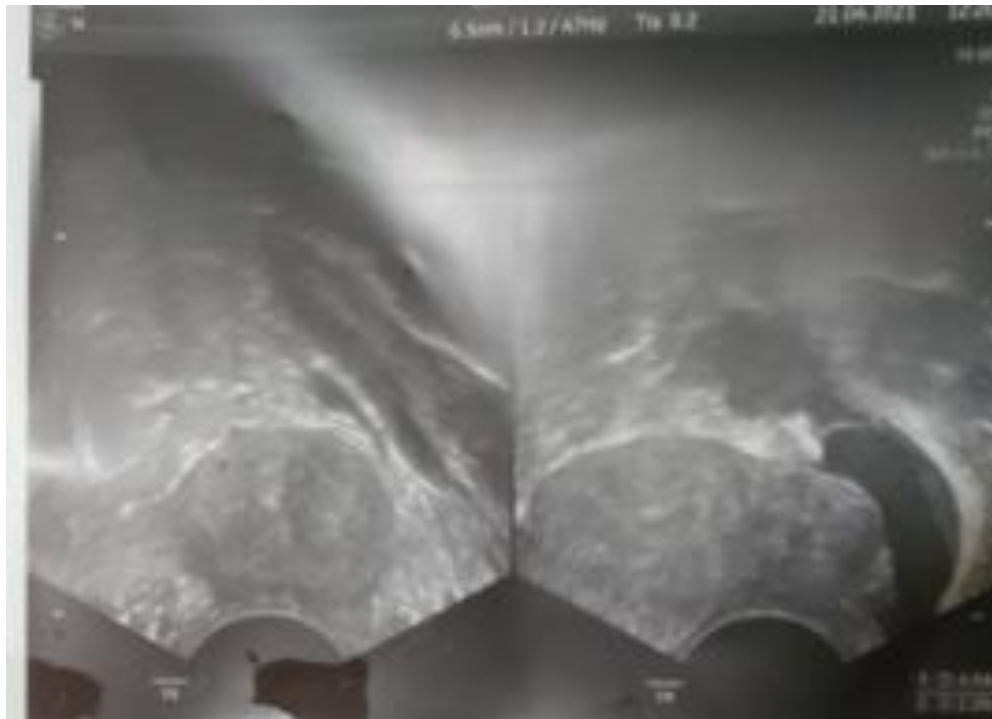


Рис. 3.5. Сонограма, рецидив ММ після гістеректомії з матковими трубами

13.05.2021 хвора повторно госпіталізована у ВМКЦПР, де їй виконано оперативне втручання в об'ємі лапароскопічної двобічної оваріоектомії з видаленням метастазу лейоміоми малого таза, вісцеролізис, ревізію органів

черевної порожнини, дренування порожнини малого таза. По теперішній час у пацієнтки констатована стійка ремісія.

З наведеного видно, що на сьогодні не знайдено надійних інструментів клінічного прогнозу перебігу захворювання у хворих з ММ. Існуючі моделі прогнозування мають в своїй основі алгоритми, які спрощують реальні процеси, що відбуваються під час туморогенезу [88]. Звичайно, випадки метастатичних лейоміом з ураженням системи дихання є казуїстикою – за всі роки існування Medline таких випадків описано менше 200 [45]. Однак навіть на питання «чи буде ця міома рости?» ми не завжди можемо дати відповідь.

Так, розміри пухлини зменшуються по досягненню менопаузи, яка може бути індукована штучно за допомогою лікарських засобів. Однак значна кількість жінок з малосимптомними або безсимптомними пухлинами може навіть не знати про своє захворювання, тобто при його виявленні наявної клінічної інформації може бути недостатньо для прогнозу, адже існуючі алгоритми прогнозування потребують досить тривалого спостереження. З іншого боку, навіть при тривалому катамнезі із регулярним повноцінним всебічним обстеженням точність прогнозу, як правило, не перевищує 60-75 % [5, 19].

Проведений нами ретроспективний аналіз свідчить, що у жінок з прогресуванням захворювання у вигляді росту міоми мали місце спільні чинники ризику, які ми розділяємо на дві основні групи. Перша – це обтяжений спадковий анамнез, особливо наявність ММ та іншої пухлинної патології репродуктивної системи у близьких родичок, друга – різноманітні за природою ендогенні фактори ризику, в тому числі множинні аборти, перенесені втручання на органах малого таза, застосування антагоністів рецепторів до естрогену, насамперед тамоксифену.

Лише у 23 (15,3 %) хворих, включених до вибірки для ретроспективного анамнезу, поряд з УЗД-скринінгом періодично проводили МРТ з контрастуванням або без такого. Цей метод можна вважати одним з найбільш точних для визначення прогресування або регресії пухлини [108]. Втім він сам

по собі не дає змогу оцінити ризики прогресування захворювання на момент обстеження.

За гістологічними даними відомо, що тканини ММ постійно змінюються щодо своїх основних компонентів – міоцитів та позаклітинного колагену. Однак, механізми змін та їх залежність від наявної супутньої патології та інших факторів залишається незрозумілою.

У дослідженні NIEHS було показано, що менші міоми зазвичай складаються переважно з міоцитів з невеликим вмістом колагену, тоді як більші пухлини часто містять велику кількість позаклітинного матриксу [208]. Мітотична активність також здебільшого підвищена в менших пухлинах, проте, кількість пацієнток з пухлинами менше 2 см у дослідженні була обмеженою. Ці дані свідчать про те, що процеси проліферації є максимально активними на початку захворювання. В залежності від ступеня розвитку колагену та відповідних змін перфузії міоматозного вузла виділяють наступні клінічні стадії росту ММ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Клінічні стадії росту ММ

Стадія	Характеристика	Вміст колагену
Початкова	проліферація міоцитів	Незначний
Зріла	проліферація міоцитів та синтез колагену	1-10 %
Перехідна	проліферація міоцитів, синтез колагену та деструкція	10-50 %
Інволютивна	інволюція міоматозного вузла	>50 %

На жаль, не в усіх проаналізованих історіях хвороб були вказівки на проведені на момент стаціонарного лікування, або на попередніх етапах гістологічних дослідженнях видалених ММ. Про те навіть у 33 (22,0 %) випадків, де такий аналіз робився, можна бачити, що ми мали справу із зрілою міомою, з невеликою кількістю колагену у пухлині.

Аналіз ретроспективних даних щодо лікування показав, що вибір методу лікування здебільшого визначався локалізацією міоматозного вузла та

ступенем тяжкості кожного конкретного випадку. Найчастіше вдавалися до комбінованої терапії, так у пацієнток з АМК застосовували транексамову кислоту, нестероїдні протизапальні засоби та комбіновані оральні контрацептиви, при хронічних АМК застосовували гестагени у довготривалому режимі або ВМС з прогестином.

Пацієнткам з субмукозною локалізацією ММ виконували гістероскопічну абляцію ендометрія у 13 з 72 випадків (18,1 %), резекцію – у 36 (50,0 %). Особливо важливим є застосування гістероскопії з біопсією у жінок старших 40 років, які мають значний коморбідний фон, обтяжений спадковий анамнез, виражену анемізацію та незадовільний досвід лікування АМК у минулому. Так лікувально-діагностичні гістероскопічні втручання були виконані 86 (57,3 %) хворим, що було необхідним та обґрунтованим для точної діагностики АМК та інших асоційованих із ММ станів.

Методи дилатації та кюретажу були застосовані лише у 39 (26,0 %) хворих, переважно у тих, які зверталися у проміжки часу коли з якихось причин не було можливості застосувати гістероскопічну техніку.

Важливе місце у лікуванні хворих з симптомною ММ займають хірургічні методи. Вони застосовувалися, як правило, у жінок, у яких відзначалася неефективність медикаментозної терапії, або коли ризик застосування такої терапії перевищував користь (непереносимість лікарського засобу, ятрогенії, побічний ефект, тяжкий побічний ефект). Крім того хірургічне втручання є методом вибору при поєднанні ММ із іншою структурною патологією матки.

Лапароскопічна консервативна міомектомія була виконана 43 (28,7 %) хворим. У 2 (1,3 %) пацієнток була виконана ЕМА.

Класичні лапаротомні втручання із тотальною гістеректомією виконані у 22 (14,7 %) жінок. В 3 випадках мала місце конверсія з відеоендоскопічного втручання до розширеної лапаротомії.

При синдромі хронічного тазового болю пацієнтки отримували нестероїдні протизапальні засоби та психотропні препарати, які контролюють хронічний нейропатичний біль: габапентин, прегабалін, дулоксетин,

кломіпрамін та амітриптилін, у пацієток з дизурічними явищами застосовувалися М-холіноблокатори, спазмолітики центральної дії, препарати заліза приймали 24 (16,0 %) пацієтки із залізодефіцитом, що проявлявся залізо-дефіцитною анемією (ЗДА) та іншими проявами сидеропенічного синдрому.

При аналізі частоти прогресії та персистенції хвороби встановлено, що застосування консервативної терапії у більшості випадків дозволяло ефективно контролювати симптоми (рис. 3.6).

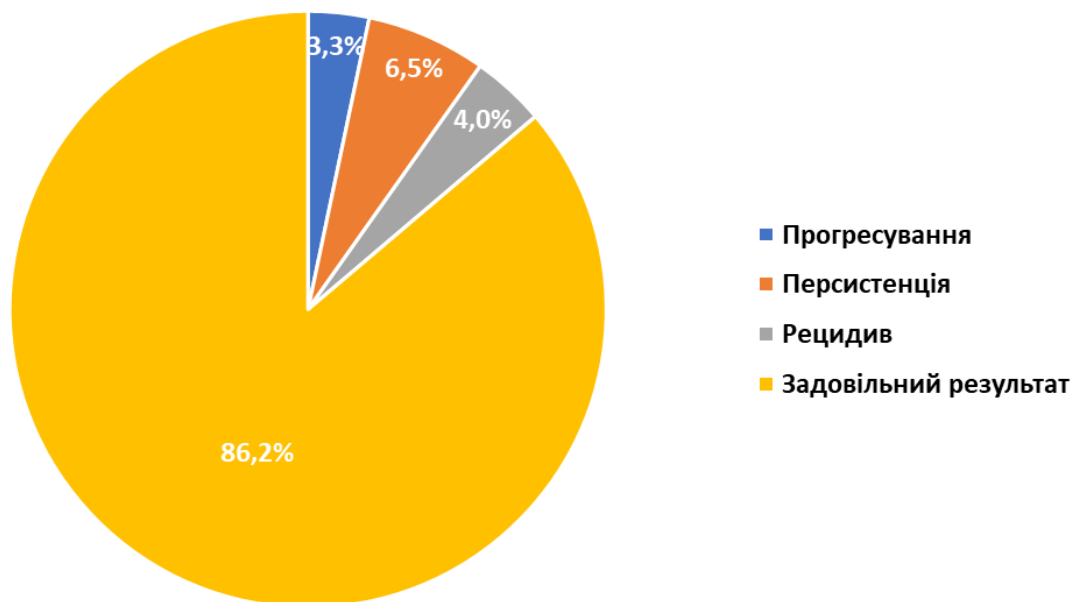


Рис. 3.6. Клінічні результати застосування консервативної терапії

Водночас, з огляду на різноманіття супутньої патології, у кожної третьої жінки виникала потреба у проведенні оперативного втручання.

Наявність окремих випадків прогресії захворювання можна пояснити тим, що міоцити матки піддаються впливу різних факторів ризику та мутагенних агентів, які можуть спричинити пошкодження ДНК або навіть вплинути на репарацію ДНК. Будь-який дефект у активності репарації ДНК або накопичення «невідремонтованих» пошкоджень ДНК може призвести до розвитку та прогресування ММ. При цьому важливими можуть бути як генетичні, так й епігенетичні механізми.

Застосування хірургічних методів лікування симптомної ММ, за даними ретроспективного аналізу, давало набагато кращий результат. Лише у 3 випадках спостерігався рецидив після консервативної міомектомії впродовж першого року.

Таким чином, перебіг ММ може протікати за різними сценаріями: від безсимптомного, коли пухлина виявляється випадково під час проходження медичного огляду методом УЗД, до агресивного, який супроводжується вираженими клінічними симптомами і в деяких випадках, навіть, може дисемінувати в інші органи. Проте, подальший ріст пухлини можливий за будь-якого клінічного сценарію.

На сьогоднішній день можливості прогнозування росту ММ є доволі обмеженими. Вони базуються на даних клінічного спостереження та результатах морфологічного дослідження, що є довготривалим у часі та інвазивним. Тому існує потреба у розробленні та впровадженні у клінічну практику методу, який дозволить прогнозувати ріст пухлини.

З урахуванням того, що розвиток та прогресування ММ, захворювання, яке погіршує репродуктивну функцію, а отже і якість життя жінки, обумовлені наявністю чисельних взаємодій на клітинному та субклітинному рівні, ми зосередили наші подальші зусилля на оцінці ймовірного впливу епігенетичних змін на прогноз перебігу захворювання.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [24, 88, 89]:

1. Salekh O. S. Clinical observation of benign metastatic leiomyoma / O. S. Salekh, I. Z. Gladchuk // *Klinicheskaiia khirurgiia*. - 2022. - Vol. 89, No 11. – P. 1261-63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.11-12.61>.
2. Gladchuk IZ, Salekh OS. Prediction of uterine myoma growth rate: what's new? (Literature review). *J Educ Health Sport*. 2024;52:254-66. doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.52.111>
3. Салех ОС. Клінічний випадок: дороякісна метастазуюча лейоміома матки. Варіант казуїстики? В: *Акушерство, гінекологія,*

репродуктологія: нові реалії. Матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 жовт. 27-28; Київ, Україна. URL: <https://aagu.online/tpost/160zmazgo1-klchnii-vipadok-dobroyaksna-metastazuyu>

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Для проведення дисертаційного дослідження відповідно критеріям включення і виключення відібрано 28 прооперованих пацієнток репродуктивного віку з симптомною ММ (основна група). Контрольну групу К склали 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які звернулись за плановим профілактичним медоглядом.

В залежності від віку у основній групі була виділена група В1 (вік < 40 років) та група В2 (вік $\geq$ 40 років), в залежності від ІМТ – група І1 (ІМТ < 25 кг/м²) та група І2 (ІМТ $\geq$ 25 кг/м²), в залежності від кількості вузлів – група Н1 (< 2 вузлів) і група Н2 ($\geq$ 2 вузлів), в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла – група Д1 ($d \leq 7$ см) і група Д2 ($d > 7$ см). У контрольній групі виділені групи К1 (вік < 40 років) і К2 (вік $\geq$ 40 років) для проведення порівняльних досліджень в залежності від віку.

Був проведений ретельний порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнток сформованих груп: основної та контрольної; В1 і В2; І1 і І2; Н1 і Н2; Д1 і Д2; В1 і К1; В2 і К2; груп І1, І2, Н1, Н2, Д1, Д2 з групою К.

4.1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки

Вік обстежених жінок коливався від 29 до 52 років і в середньому склав в основній групі ($39,69 \pm 1,01$) року, у контрольній групі – ($39,93 \pm 0,58$) року ($p > 0,05$) (табл. 4.1). Значущих відмінностей у розподілі груп за віковими категоріями не виявлено (табл. 4.2).

Таблиця 4.1.

Середній вік пацієнток досліджуваних груп, $M \pm SEM$

Група	Середній вік, роки
Основна група, n = 28	39,69 $\pm$ 1,01
Група К, n = 30	39,93 $\pm$ 0,58

Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.2.

Розподіл пацієнток за віком, n (%)

Вік, роки	Основна група, n = 28		Група К, n = 30	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
< 40	12	42,86	14	46,67
$\geq$ 40	16	57,14	16	53,33

Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Розподіл пацієнток за віком, представлений в табл. 4.2, показав, що в контрольній групі жінок віком < 40 років і $\geq$ 40 років було практично порівну – відповідно 53,33 % та 46,67 %, $p > 0,05$. В основній групі жінок з прооперованою ММ пацієнток віком до 40 років було дещо більше (57,17 %), ніж старших за 40 років (42,86 %), але теж невірогідно.

Оцінка антропометричних даних жінок досліджуваних груп показала, що жінки з ММ мали порівняно з контролем більшу середню масу тіла ((66,68 $\pm$ 1,90) кг проти (57,90 $\pm$ 1,26) кг, $p < 0,01$) та більший ІМТ ((24,01 $\pm$ 0,60) кг/м² проти (21,37 $\pm$ 0,48) кг/м², $p < 0,01$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Антропометричні характеристики пацієнток, $M \pm SEM$

Показник	Основна група, n = 28	Група К, n = 30
Маса, кг	66,68 $\pm$ 1,90 ^к	57,90 $\pm$ 1,26
Зріст, м	1,67 $\pm$ 0,01	1,65 $\pm$ 0,01
ІМТ, кг/м ²	24,01 $\pm$ 0,60 ^к	21,37 $\pm$ 0,48

Примітка. ^к – статистично вірогідні відмінності з групою К ($p < 0,05$).

Вивчення коморбідних соматичних захворювань пацієнток виявило, що серед екстрагенітальної патології у основній групі вірогідно частіше зустрічались анемія (42,86 %), захворювання серцево-судинної системи (35,71 %) та патологія щитоподібної залози (21,43 %) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

**Поширеність коморбідних соматичних захворювань у
досліджуваних групах, n (%)**

Показник	Основна група, n =28		Група К, n =30	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Серцево-судинні захворювання	10	35,71 ^к	0	0,00
Захворювання шлунково-кишкового тракту	3	10,71	0	0,00
Захворювання щитоподібної залози	6	21,43 ^к	0	0,00
Захворювання сечовидільної системи	1	3,53	0	0,00
Анемія	12	42,86 ^к	0	0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідні відмінності з групою К (p<0,05).

Аналіз наявності коморбідної гінекологічної патології у пацієнток основної групи встановив, що здебільшого у них зустрічались АМК (57,14 %, p<0,01), зовнішній генітальний ендометріоз (35,71 %, p<0,01) та гіперпластичні процеси ендометрія (17,86 %, p<0,01) (рис. 4.1).

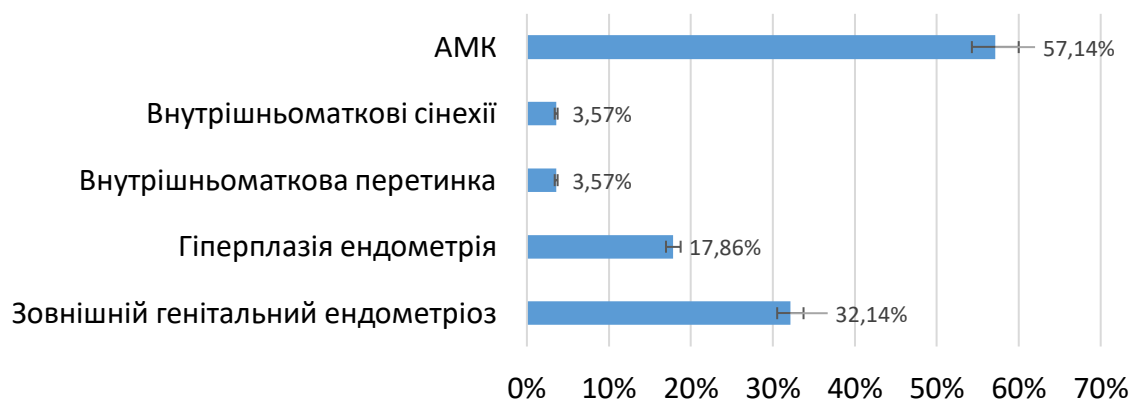


Рис. 4.1. Спектр коморбідної гінекологічної патології

Аналіз менструального циклу у досліджуваних групах виявив, що середній вік менархе та середня тривалість менструації у жінок з ММ та у контролі вірогідно не відрізнялися ((12,64±0,22) року проти (12,57±0,16) року ($p>0,05$) та (5,89±0,33) дня проти (5,37±0,23) дня, $p>0,05$), тоді як середня тривалість менструального циклу була меншою у основній групі в порівнянні з контролем ((26,71±0,49) дня проти (28,70±0,34) дня, $p<0,01$), а кількість менструальних циклів на рік більшою – 13,80±0,29 проти 12,77±0,15, $p<0,01$ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Характеристика менструального циклу у досліджуваних групах, $M\pm SEM$

Групи	Характеристики менструального циклу			
	Середній вік менархе, роки	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Кількість менструальних циклів на рік
Основна група, n =28	12,64±0,22	5,89±0,33	26,71±0,49 ^к	13,80±0,29 ^к
Група К, n = 30	12,57±0,16	5,37±0,23	28,70±0,34	12,77±0,15

Примітка. ^к – статистично вірогідна різниця з показником групи К ($p<0,05$).

З даних, приведених у табл. 4.6, видно, що в основній групі у порівнянні з контрольною групою у 3,39 рази переважали болісні менструації (67,86 % проти 20,00 %, $p<0,01$) та у 2,14 рази рясні менструації (50,00 % проти 23,33 %, $p<0,03$).

Таблиця 4.6.

Характеристика менструацій у обстежених жінок, n (%)

Характер менструацій	Групи жінок			
	Основна група (n =28)		Група К (n = 30)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Болісні	19	67,86 ^к	6	20,00

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5
Болісні	19	67,86 ^к	6	20,00
Скудні	0	0,00	1	3,33
Помірні	14	50,00	22	73,3
Рясні	14	50,00 ^к	7	23,33

Примітка. ^к – статистично вірогідна різниця з показником групи К ($p < 0,05$).

У той же час в контрольній групі частота помірних менструацій (73,33 %) не відрізнялася від такої у основній групі (50,00 %).

При аналізі спектру реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах, слід зазначити, що кількість пацієнток з вагітностями в анамнезі у основній групі була менша, ніж в контролі у 1,40 рази (71,43 % проти 100,00 %, $p < 0,01$), кількість жінок, що народжували, менша у 1,87 рази – 53,57 % проти 100,00 % ($p < 0,01$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Спектр реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах, n (%)

Показник	Групи жінок			
	Основна група, n = 28		Група К, n = 30	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Кількість жінок з вагітностями	20	71,43 ^к	30	100,00
Кількість жінок зі штучними абортами	14	50,00	9	30,00
Кількість жінок з викиднями	1	3,57	0	0,00
Кількість жінок з пологами	15	53,57 ^к	30	100,00
Кількість жінок з позаматковими вагітностями	1	3,57	0	0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідна різниця з показником групи К ($p < 0,05$).

Середня кількість штучних абортів в анамнезі у жінок з ММ була більшою у 3,80 раза, ніж в контролі – $1,14 \pm 0,33$ проти $0,30 \pm 0,09$ ($p < 0,02$), тоді як середня кількість пологів була меншою у 2,16 рази – $0,82 \pm 0,17$ проти $1,73 \pm 0,12$ ($p < 0,01$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8.

Реалізація репродуктивної функції у досліджуваних групах, $M \pm SEM$

Показник	Основна група, n = 28	Група К, n = 30
Середня кількість вагітностей	$2,04 \pm 0,43$	$2,03 \pm 0,11$
Середня кількість штучних абортів	$1,14 \pm 0,33^k$	$0,30 \pm 0,09$
Середня кількість викиднів	$0,04 \pm 0,04$	$0,00 \pm 0,00$
Середня кількість пологів	$0,82 \pm 0,17^k$	$1,73 \pm 0,12$
Середня кількість позаматкових вагітностей	$0,04 \pm 0,04$	$0,00 \pm 0,00$

Примітка. ^k – статистично вірогідна різниця з показником групи К ($p < 0,05$).

За даними УЗД, у більшості жінок з ММ (67,86 %) було виявлено більше двох міоматозних вузлів ($p < 0,01$) (рис. 4.2).

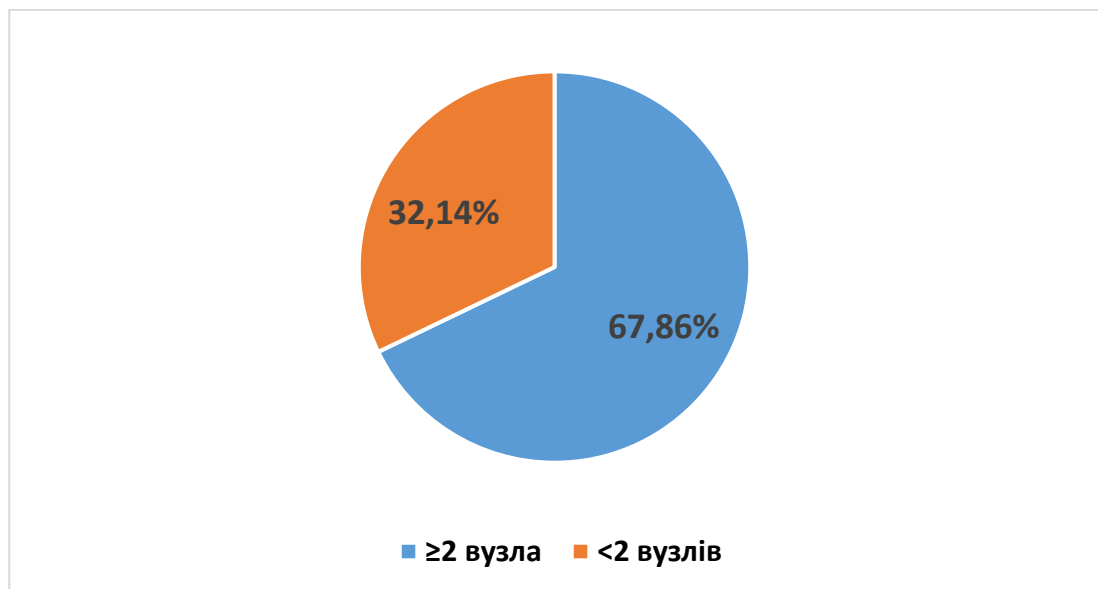


Рис. 4.2. Розподіл кількості міоматозних вузлів у жінок основної групи

За даними УЗД, серед пацієток основної групи кількість жінок з діаметром найбільшого міоматозного вузла ≤ 7 см перевищувала таку з діаметром найбільшого міоматозного вузла > 7 см у 1,80 раза – 64,29 % проти 35,71 %, $p<0,03$ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9.

Розподіл жінок з ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, n (%)

Діаметр найбільшого міоматозного вузла	Основна група (n=28)	
	Абс.ч.	%
≤ 7 см	18	64,29 *
> 7 см	10	35,71

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність з кількістю жінок з наявністю найбільшого міоматозного вузла діаметром > 7 см ($p<0,03$).

Заклучення

Основна група жінок з ММ та контрольна група умовно соматично та гінекологічно здорових жінок не мали статистично вірогідних відмінностей за віком, віковим розподілом, середнім віком менархе та середньою тривалістю менструації.

Жінки з ММ мали більшу середню масу тіла ((66,68 $\pm$ 1,90) кг проти (57,90 $\pm$ 1,26) кг, $p<0,01$), ІМТ ((24,01 $\pm$ 0,60) кг/м² проти (21,37 $\pm$ 0,48) кг/м², $p<0,01$), відрізнялись наявністю захворювань серцево-судинної системи (35,7 %, $p<0,01$) та щитоподібної залози (21,43 %, $p<0,01$), АМК (57,14 %, $p<0,01$), зовнішнього генітального ендометріозу (35,71 %, $p<0,01$) та гіперпластичних процесів ендометрія (17,86 %, $p<0,01$), меншою середньою тривалістю менструального циклу ((26,71 $\pm$ 0,49) дня проти (28,70 $\pm$ 0,34) дня, $p<0,01$), більшою кількістю менструальних циклів на рік (13,80 $\pm$ 0,29 проти 12,77 $\pm$ 0,15, $p<0,01$), переважанням болісних (67,86 % проти 20,00 %, $p<0,01$) та рясних менструацій (50,00 % проти 23,33 %, $p<0,03$), меншою кількістю пацієток в анамнезі з вагітностями (71,43 % проти 100,00 %, $p<0,01$) та з пологами (53,57 % проти 100,00 %, $p<0,01$). Середня кількість штучних абортів в анамнезі у жінок з ММ була більшою, ніж в контролі –1,14 $\pm$ 0,33 проти

$0,30 \pm 0,09$ ($p < 0,02$), тоді як середня кількість пологів меншою – $0,82 \pm 0,17$ проти $1,73 \pm 0,12$ ($p < 0,01$).

За даними УЗД, у 67,86 % жінок з ММ було виявлено більше 2 міоматозних вузлів ($p < 0,01$), при цьому кількість жінок з діаметром найбільшого міоматозного вузла ≤ 7 см перевищувала таку з діаметром найбільшого міоматозного вузла > 7 см у 1,80 рази – 64,29 % проти 35,71 %, $p < 0,03$.

4.2. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від віку

Проведена порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнток з ММ в залежності від віку, для чого виділені група В1 (вік < 40 років) та група В2 (вік ≥ 40 років). Відповідно у контрольній групі виділені групи К1 (вік < 40 років) і К2 (вік ≥ 40 років). Порівнювали дані жінок груп В1 і К1, В2 і К2, В1 і В2.

Середній вік пацієнток групи В1 склав ($35,08 \pm 1,12$) року проти ($37,21 \pm 0,46$) року у групі К1 ($p > 0,05$), групи В2 – ($43,13 \pm 0,85$) року проти ($42,31 \pm 0,51$) року у групі К2 ($p > 0,05$), середній вік пацієнток групи В1 вірогідно був меншим порівняно з аналогічним у групі В2 ($p < 0,01$) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10.

Середній вік пацієнток досліджуваних груп, $M \pm SEM$

Група	Середній вік, роки
В1 (вік < 40 років), $n = 12$	$35,08 \pm 1,12$ ^{В2}
В2 (вік ≥ 40 років), $n = 16$	$43,13 \pm 0,85$ ^{В1}
К1 (вік < 40 років), $n = 14$	$37,21 \pm 0,46$
К2 (вік ≥ 40 років), $n = 16$	$42,31 \pm 0,51$

Примітка. ^{В1, В2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп В1, В2 ($p < 0,05$).

При аналізі антропометричних даних не виявлено статистично вірогідної різниці за досліджуваними показниками груп В1 і В2. У той же час жінки з ММ віком < 40 років порівняно з контролем мали більшу масу тіла ((67,00±2,34) кг проти (55,07±1,85) кг, $p<0,01$), більший зріст ((1,69±0,02) м проти (1,63±0,01) м, $p<0,03$) та більший ІМТ ((23,48±0,87) кг/м² проти (20,79±0,74) кг/м², $p<0,02$). Серед обстежених жінок віком ≥ 40 років пацієнтки з ММ порівняно з особами групи К2 характеризувалися більшим ІМТ – (24,41±0,85) кг/м² проти (21,88±0,66) кг/м², $p<0,02$ (табл. 4.11).

Таблиця 4.11.

Антропометричні дані пацієнток в залежності від віку, М±SEM

Показник	Група В1, n = 16	Група В2, n = 12	Група К1, n = 14	Група К2, n = 16
Маса, кг	67,00±2,34 ^{κ1}	66,44±3,06	55,07±1,85	60,38±1,61
Зріст, м	1,69±0,02 ^{κ1}	1,65±0,02	1,63±0,01	1,66±0,02
ІМТ, кг/м ²	23,48±0,87 ^{κ1}	24,41±0,85 ^{κ2}	20,79±0,74	21,88±0,66

Примітка. ^{κ1, κ2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп К1, К2 ($p<0,05$).

У всіх досліджуваних групах переважали жінки з ІМТ < 25 кг/м², але відсоток жінок ІМТ ≥ 25 кг/м² у групі В1 був 25,00 % проти 7,14 % у групі К1 ($p>0,05$), а у групі В2 перевищував аналогічний у групі К2 – 43,75 % проти 12,50 % ($p<0,05$) (рис. 4.3).

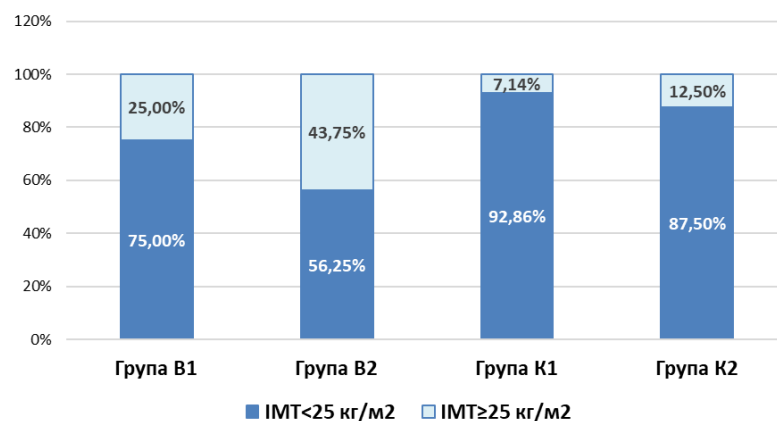


Рис. 4.3. Розподіл ІМТ жінок у досліджуваних групах в залежності від віку

Аналіз розподілу коморбідних соматичних захворювань згідно віку показав, що серед жінок з ММ віком ≥ 40 років порівняно з пацієнтками з ММ віком < 40 років частіше зустрічалися захворювання щитоподібної залози – 31,25 % проти 8,33 % ($p < 0,01$) та рідше анемія – 31,25 % проти 58,33 % ($p < 0,04$) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12.

Розподіл коморбідних соматичних захворювань згідно віку, n (%)

Показник	Група В1, n =12		Група В2, n =16	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Серцево-судинні захворювання	5	41,67 ^{к1}	5	31,25 ^{к2}
Захворювання шлунково-кишкового тракту	1	8,33	1	6,25
Захворювання щитоподібної залози	1	8,33 ^{в1}	5	31,25 ^{к2,в1}
Захворювання сечовидільної системи	0	0,00	1	6,25
Анемія	7	58,33 ^{к1,в2}	5	31,25 ^{к2,в1}

Примітка. ^{к1, к2, в1, в2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп К1, К2, В1, В2 ($p < 0,05$).

Дослідження розподілу супутньої гінекологічної патології в залежності від віку виявило, що у прооперованих жінок з ММ віком < 40 років у 2,67 рази частіше зустрічався зовнішній генітальний ендометріоз, ніж у пацієнток ≥ 40 років – 50,00 % проти 18,75 % ($p < 0,01$). Групи В1 і В2 не мали статистично вірогідних відмінностей за частотою гіперпластичних процесів ендометрія – 16,67 % проти 18,75 % ($p > 0,05$) і АМК – 58,33 % проти 56,25 % ($p > 0,05$) (табл. 4.13).

Таблиця 4.13.

Розподіл супутньої гінекологічної патології у прооперованих жінок з ММ в залежності від віку, n (%)

Показник	Група В1, n =12		Група В2, n =16	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Зовнішній генітальний ендометріоз	6	50,00 ^{к1,в2}	3	18,75 ^{в1}
Гіперпластичні процеси ендометрія	2	16,67	3	18,75
Внутрішньоматкова перетинка	0	0,00	1	6,25
Внутрішньоматкові синехії	0	0,00	1	6,25
АМК	7	58,33 ^{к1}	9	56,25 ^{к2}

Примітка. ^{к1, к2, в1, в2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп К1, К2, В1, В2 (p<0,05).

За характеристиками менструального циклу у прооперованих жінок з ММ в залежності від віку між групами В1 і В2 не було виявлено вірогідних відмінностей (табл. 4.15).

Таблиця 4.14.

Характеристика менструального циклу у прооперованих жінок з ММ в залежності від віку, М±SEM

Показник	Середній вік менархе, роки	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Кількість менструальних циклів на рік
В1, n = 12	12,17±0,34	6,00±0,50	27,33±0,63	13,44±0,35
В2, n = 16	13,00±0,29	5,81±0,48	26,25±0,74 ^{к2}	14,07±0,45 ^{к2}
К1, n = 14	12,57±0,26	5,21±0,31	27,93±0,53	13,13±0,25
К2, n = 16	12,56±0,23	5,50±0,35	29,38±0,41	12,46±0,17

Примітка. ^{к2} – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К2 (p<0,05).

За характером менструацій групи прооперованих жінок з ММ в залежності від віку були однорідними (табл. 4.15).

Таблиця 4.15.

Характер менструацій у прооперованих жінок з ММ в залежності від віку, n (%)

Показник	Болісні		Скудні		Помірні		Рясні	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
B1, n = 12	7	58,33	0	0,00	6	50,00	6	50,00 ^{к1}
B2, n = 16	12	75,00 ^{к2}	0	0,00	8	50,00	8	50,00
K1, n = 14	4	28,57	1	7,14	11	78,57	2	14,29
K2, n = 16	2	12,50	0	0,00	11	68,75	5	31,25

Примітка. ^{к1, к2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп K1, K2 (p<0,05).

Аналіз реалізації репродуктивної функції прооперованих жінок з ММ в залежності від віку встановив, що пацієнтки групи B1 мали вагітності рідше у 2,25 раза – 41,67 % проти 93,75 % (p<0,01) і пологи у 3,00 рази – 25,00 % проти 75,00 % (p<0,01). За кількістю жінок зі штучними абортами, викиднями та позаматковими вагітностями групи B1 і B2 були гомогенними (табл. 4.16).

Таблиця 4.16.

Характеристика репродуктивної функції жінок досліджуваних груп в залежності від віку, n (%)

Показник	Група B1, n = 16		Група B2, n = 12		Група K1, n = 14		Група K2, n = 16	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
<i>I</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
Кількість жінок з вагітностями	5	41,67 ^{к1,в2}	15	93,75 ^{в1}	14	100	16	100
Кількість жінок зі штучними абортами	5	41,67	9	56,25	3	21,41	6	37,50

Продовження табл. 4.16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кількість жінок з викиднями	0	0,00	1	6,25	0	0,00	0	0,00
Кількість жінок з пологами	3	25,00 к1,в2	12	75,00 к2,в1	14	100	16	100
Кількість жінок з позаматковими вагітностями	0	0,00	1	6,25	0	0,00	0	0,00

Примітка. ^{к1, к2, в1, в2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп К1, К2, В1, В2 ($p < 0,05$).

При оцінці середньої кількості різновидів реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах жінок з ММ в залежності від віку встановлена статистично вірогідна відмінність за середньою кількістю пологів в анамнезі: у жінок віком < 40 років середня частота пологів була менша за таку у пацієнток ≥ 40 років у 3,61 рази – $0,33 \pm 0,20$ проти $1,19 \pm 0,22$ випадків ($p < 0,01$) (табл. 4.17).

Таблиця 4.17.

Середня кількість різновидів реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах в залежності від віку, $M \pm SEM$

Показник	Група В1, n = 16	Група В2, n = 12	Група К1, n = 14	Група К2, n = 16
1	2	3	4	5
Вагітності	$1,17 \pm 0,61$	$2,69 \pm 0,58$	$1,86 \pm 0,15$	$1,17 \pm 0,61$
Штучні аборти	$0,83 \pm 0,44$	$1,38 \pm 0,52$	$0,21 \pm 0,12$	$0,38 \pm 0,13$
Викидні	$0,00 \pm 0,00$	$0,06 \pm 0,07$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Пологи	$0,33 \pm 0,20$ ^{к1,в2}	$1,19 \pm 0,22$ ^{к2,в1}	$1,64 \pm 0,18$	$1,81 \pm 0,17$

Продовження табл. 4.17

1	2	3	4	5
Позаматкові вагітності	0,00±0,00	0,06±0,07	0,00±0,00	0,00±0,00

Примітка. $\kappa^1, \kappa^2, \nu^1, \nu^2$ – статистично вірогідна відмінність з показниками груп K1, K2, B1, B2 ($p < 0,05$).

За кількістю міоматозних вузлів та діаметром найбільшого вузла прооперовані пацієнтки з ММ в залежності від віку не мали статистично вірогідних відмінностей (табл. 4.18).

Таблиця 4.18.

Характеристика міоматозних вузлів в залежності від віку жінок, n (%)

Показник	Група B1, n = 12		Група B2, n = 16	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Кількість вузлів				
≥ 2 вузлів	8	66,67	11	68,75
< 2 вузлів	4	33,33	5	31,25
Діаметр найбільшого вузла				
≤ 7 см	7	58,33	11	68,75
< 7 см	5	41,67	5	31,25

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між досліджуваними групами не встановлено ($p > 0,05$).

Заключення

Група жінок з ММ віком < 40 років порівняно з групою пацієнток з ММ ≥ 40 років не мала статистично вірогідних відмінностей за антропометричними показниками, частотою серцево-судинних захворювань, захворювань шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, гіперпластичних процесів ендометрія і АМК, за характеристиками менструального циклу і менструацій, за кількістю жінок зі штучними

абортами, викиднями та позаматковими вагітностями, за кількістю міоматозних вузлів та діаметром найбільшого вузла.

Група жінок з ММ віком < 40 років порівняно з групою пацієнток з ММ віком ≥ 40 років відрізнялася за середнім віком ($(35,08 \pm 1,12)$ року проти $(43,13 \pm 0,85)$ року, $p < 0,01$), меншою частотою захворювань щитоподібної залози (8,33 % проти 31,25 %, $p < 0,01$), частішою анемією (58,33 % проти 31,25 %, $p < 0,04$), у 2,67 рази частішою наявністю зовнішнього генітального ендометріозу (50,00 % проти 18,75 %, $p < 0,01$), рідшою наявністю в анамнезі вагітностей у 2,25 рази (41,67 % проти 93,75 %, $p < 0,01$) і у 3,00 рази пологів (25,00 % проти 75,00 %, $p < 0,01$), меншою середньою кількістю пологів ($0,33 \pm 0,20$ проти $1,19 \pm 0,22$) випадків, $p < 0,01$).

4.3. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від індексу маси тіла

Проведена порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнток з ММ в залежності від ІМТ, для чого виділені група І1 (ІМТ < 25 кг/м²) та група І2 (ІМТ ≥ 25 кг/м²). Порівнювали дані жінок груп І1 і К, І2 і К, І1 і І2.

Середній вік пацієнток групи І1 склав ($39,00 \pm 1,22$) року проти ($40,90 \pm 1,83$) року у групі І2 ($p > 0,05$). Серед жінок з ІМТ < 25 кг/м² кількість пацієнток віком < 40 років і ≥ 40 років була по 50,00 % ($p > 0,05$), тоді як серед жінок з ІМТ ≥ 25 кг/м² кількість осіб ≥ 40 років перевищувала аналогічну віком < 40 років у 2,33 рази, але невірогідно ($p > 0,05$) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19.

Вікова характеристика досліджуваних груп

Група	Середній вік, М $\pm$ SEM, роки	Кількість жінок віком < 40 років		Кількість жінок віком ≥ 40 років	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
<i>I</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
І1, n = 18	39,00 $\pm$ 1,22	9	50,00	9	50,00

Продовження табл. 4.19

1	2	3	4	5	6
I2, n = 10	40,90±1,83	3	30,00	7	70,00
K, n = 14	39,93±0,58	14	46,67	16	53,33

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між показниками досліджуваних груп не виявлено ($p>0,05$).

При аналізі антропометричних даних виявлено, що маса тіла пацієнток групи I2 ((75,20±2,21) кг) перевищувала аналогічну у осіб групи I1 ((61,94±1,60) кг) ($p<0,01$) і групи K ((57,90±1,26) кг) ($p<0,01$). Аналогічно середній ІМТ пацієнток групи I2 був більший, ніж у групі I1 ((27,26±0,38) кг/м² проти (22,20±0,38) кг/м², $p<0,01$) і у групі K ((21,37±0,48) кг/м², $p<0,01$) (табл. 4.20).

Таблиця 4.20.

Антропометричні дані пацієнток досліджуваних груп, $M\pm SEM$

Група	Середня маса тіла, кг	Середній зріст, м	Середній ІМТ, кг/м ²
I1, n = 18	61,94±1,60 ⁱ²	1,67±0,02	22,20±0,38 ⁱ²
I2, n = 10	75,20±2,21 ^{к,i1}	1,66±0,02	27,26±0,38 ^{к,i1}
K, n = 30	57,90±1,26	1,65±0,01	21,37±0,48

Примітка. ^{к, i1, i2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп K, I1, I2 ($p<0,05$).

У групах I і I2 найчастіше зустрічалися анемія, серцево-судинні захворювання та захворювання щитоподібної залози, проте статистично вірогідної відмінності між цими групами по досліджуваним соматичним патологіям не було виявлено ($p>0,05$) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21.

Розподіл коморбідних соматичних захворювань згідно ІМТ, n (%)

Показник	Група І1, n =18		Група І2, n =10	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Серцево-судинні захворювання	6	33,33 ^к	4	40,00 ^к
Захворювання шлунково-кишкового тракту	1	5,56	2	20,00 ^к
Захворювання щитоподібної залози	4	22,22 ^к	2	20,00 ^к
Захворювання сечовидільної системи	0	0,00	1	10,00
Анемія	8	44,44 ^к	4	40,00 ^к

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

Також не було виявлено статистично вірогідної відмінності за частотою супутньої гінекологічної патології у жінок з ММ в залежності від ІМТ (табл. 4.22).

Таблиця 4.22.

Розподіл супутньої гінекологічної патології у прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ, n (%)

Показник	Група І1, n =18		Група І2, n =10	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Зовнішній генітальний ендометріоз	6	33,33 ^к	3	30,00 ^к
Гіперпластичні процеси ендометрія	5	27,78 ^к	0	0,00
Внутрішньоматкова перетинка	1	5,56	0	0,00
Внутрішньоматкові синехії	0	0,00	1	10,00
АМК	8	44,44 ^к	8	80,00 ^к

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

Стосовно характеристики менструального циклу спостерігалась статистично вірогідна відмінність між групами І1 та К за середньою тривалістю менструального циклу ($(26,33 \pm 0,63)$ дня проти $(28,70 \pm 0,34)$ дня, $p < 0,01$) та кількістю менструальних циклів на рік ($14,00 \pm 0,39$ проти $12,77 \pm 0,15$, $p < 0,01$). За усіма досліджуваними характеристиками менструального циклу у прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ не було виявлено вірогідних відмінностей (табл. 4.23).

Таблиця 4.23.

Характеристика менструального циклу у прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ, $M \pm SEM$

Показник	Середній вік менархе, роки	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Кількість менструальних циклів на рік
І1, n = 18	$12,39 \pm 0,35$	$5,72 \pm 0,39$	$26,33 \pm 0,63^k$	$14,00 \pm 0,39^k$
І2, n = 10	$13,10 \pm 0,29$	$6,20 \pm 0,60$	$27,40 \pm 0,75$	$13,44 \pm 0,44$
К, n = 30	$12,57 \pm 0,16$	$5,37 \pm 0,23$	$28,70 \pm 0,34$	$12,77 \pm 0,15$

Примітка. ^k – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

При порівнянні характеру менструацій у прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ було встановлено, що пацієнтки групи І1 порівняно з пацієнтками групи І2 частіше у 3,33 рази мали помірні менструації (66,67 % проти 20,00 %, $p < 0,02$) і у 2,40 рази рідше рясні менструації (33,33 % проти 80,00 %, $p < 0,02$). Особи з ММ та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ відрізнялися від осіб контролю тільки більшою кількістю випадків болісних менструацій у 3,06 рази (61,11 % проти 80,00 %, $p < 0,01$), тоді як хворі на міому матки з ІМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ мали порівняно з контролем частіше у 4,00 рази болісні менструації (80,00 % проти 20,00 %, $p < 0,01$), рідше помірні менструації у 3,67 рази (20,00 % проти 73,33 %, $p < 0,01$), частіше рясні менструації у 3,43 рази (80,00 % проти 23,33 %, $p < 0,01$) (табл. 4.24).

Таблиця 4.24.

Характер менструацій у прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ, n (%)

Група	Характер менструацій							
	Болісні		Скудні		Помірні		Рясні	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
I1, n = 18	11	61,11 ^к	0	0,00	12	66,67 ⁱ²	6	33,33 ⁱ²
I2, n = 10	8	80,00 ^к	0	0,00	2	20,00 ^{к,i1}	8	80,00 ^{к,i1}
К, n = 30	6	20,00	1	3,33	22	73,33	7	23,33

Примітка. ^{к, i1, i2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп К, I1, I2 ($p < 0,05$).

Аналіз реалізації репродуктивної функції прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ не встановив статистично вірогідних відмінностей між групами I1 та I2. Проте пацієнтки групи I1 та I2 рідше у 1,29 рази ($p < 0,01$) і у 1,67 рази ($p < 0,01$) мали вагітності, ніж особи групи К – (77,78 % та 60,0 % проти 100,00 %) та ($p < 0,05$) та пологи рідше відповідно у 1,80 рази ($p < 0,01$) і у 2,00 рази ($p < 0,01$) (55,56 % та 50,00 % проти 100 %) (табл. 4.25).

Таблиця 4.25.

Характер реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах в залежності від ІМТ, n (%)

Показник	Група I1, n = 18		Група I2, n = 10		Група К, n = 30	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Кількість жінок з вагітностями	14	77,78 ^к	6	60,00 ^к	30	100,00

Продовження табл. 4.25

1	2	3	4	5	6	7
Кількість жінок з вагітностями	14	77,78 ^к	6	60,00 ^к	30	100,00
Кількість жінок зі штучними абортами	10	55,56	4	40,00	9	30,00
Кількість жінок з викиднями	1	5,56	0	0,00	0	0,00
Кількість жінок з пологам	10	55,56 ^к	5	50,00 ^к	30	100,00
Кількість жінок з позаматковими вагітностями	1	5,56	0	0,00	0	0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

За показниками середньої кількості різновидів реалізації репродуктивної функції групи І1 та І2 прооперованих жінок з ММ в залежності від ІМТ були однорідними: середня кількість вагітностей склала $2,22 \pm 0,54$ і $1,70 \pm 0,76$, середня кількість штучних абортів – $1,28 \pm 0,44$ і $0,90 \pm 0,58$, викиднів – $0,06 \pm 0,00$ проти $0,00 \pm 0,00$, пологів – $0,83 \pm 0,20$ і $0,80 \pm 0,31$, позаматкових вагітностей – $0,06 \pm 0,07$ і $0,00 \pm 0,00$.

У той же час у пацієток з ММ порівняно з пацієнтками групи К при наявності ІМТ < 25 кг/м² була більша у 4,27 рази кількість штучних абортів ($1,28 \pm 0,44$ проти $0,30 \pm 0,09$, p<0,04), а при наявності ІМТ ≥ 25 кг/м² була менша середня кількість пологів у групі І1 у 2,08 рази (p<0,01) і у групі І2 у 2,16 рази (p<0,01) ($0,83 \pm 0,20$ та $0,80 \pm 0,31$ проти $1,73 \pm 0,12$) (табл. 4.26).

Таблиця 4.26.

**Середня кількість різновидів реалізації репродуктивної функції у
досліджуваних групах в залежності від ІМТ, $M \pm SEM$**

Показник	Група І1, n = 18	Група І2, n = 10	Група К, n = 30
Вагітності	2,22±0,54	1,70±0,76	2,03±0,11
Штучні аборти	1,28±0,44 ^к	0,90±0,58	0,30±0,09
Викидні	0,06±0,00	0,00±0,09	0,00±0,00
Пологи	0,83±0,20 ^к	0,80±0,31 ^к	1,73±0,12
Позаматкові вагітності	0,06±0,07	0,00±0,00	0,00±0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

За кількістю та розмірами міоматозних вузлів прооперовані пацієнтки груп І1 та І2 не мали статистично вірогідних відмінностей (табл. 4.27).

Таблиця 4.27.

**Характеристика міоматозних вузлів у пацієток з ММ в залежності від
ІМТ, n (%)**

Показник	Група І1, n = 18		Група І2, n = 10	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Кількість вузлів				
≥ 2 вузлів	11	61,11	8	80,00
< 2 вузлів	7	38,89	2	20,00
Діаметр найбільшого вузла				
≤ 7 см	10	55,56	8	80,00
> 7 см	8	44,44	2	20,00

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між досліджуваними групами не встановлено (p>0,05).

Заключення

У результаті проведеного дослідження, спрямованого на порівняльну клініко-анамнестичну характеристику пацієток з ММ залежно від ІМТ,

встановлено, що за віком, віковим розподілом, частотою соматичних захворювань, супутньої гінекологічної патології, характеристикою менструального циклу, реалізацією репродуктивної функції, кількістю та розмірами міоматозних вузлів вірогідних відмінностей між досліджуваними групами І1 та І2 не виявлено.

Прооперованих пацієнток з ММ з ІМТ ≥ 25 кг/м² порівняно з такими з ІМТ < 25 кг/м² відрізняла менша кількість жінок з помірними менструаціями у 3,33 рази (20,00 % проти 66,67 %, $p < 0,02$) і більша у 2,40 рази кількість осіб з рясними менструаціями (80,00 % проти 33,33 %, $p < 0,02$).

Пацієнток з ММ з ІМТ ≥ 25 кг/м² і з ІМТ < 25 кг/м² від жінок контрольної групи вірогідно відрізняла наявність серцево-судинних захворювань (40,00 % і 33,00 %), захворювань щитоподібної залози (20,00 % і 22,22 %), анемії (40,00 % і 44,44 %), зовнішнього генітального ендометріозу (30,00 % і 33,33 %), АМК (80,00 % і 44,44 %). Особи з прооперованою ММ та ІМТ < 25 кг/м² відрізнялися від осіб контролю наявністю гіперпластичних процесів ендометрія у 27,78 % випадків ($p < 0,01$), більшою кількістю випадків болісних менструацій у 3,06 рази (61,11 % проти 80,00 %, $p < 0,01$), тоді як хворі на ММ з ІМТ ≥ 25 кг/м² мали порівняно з контролем частіше у 4,00 рази болісні менструації (80,00 % проти 20,00 %, $p < 0,01$), рідше помірні менструації у 3,67 рази (20,00 % проти 73,33 %, $p < 0,01$), частіше рясні менструації у 3,43 рази (80,00 % проти 23,33 %, $p < 0,01$). Пацієнтки з ММ з ІМТ < 25 кг/м² і з ІМТ ≥ 25 кг/м² рідше у 1,29 рази ($p < 0,01$) і у 1,67 рази ($p < 0,01$) мали вагітності, ніж особи групи К (77,78 % та 60,0 % проти 100,00 %) та рідше мали пологи відповідно у 1,80 рази ($p < 0,01$) і у 2,00 рази ($p < 0,01$) (55,56 % та 50,00 % проти 100 %). Порівняно з пацієнтками групи К особи з прооперованою ММ при ІМТ < 25 кг/м² мали більшу у 4,27 рази кількість штучних абортів ($1,28 \pm 0,44$ проти $0,30 \pm 0,09$, $p < 0,04$) і меншу у 2,08 рази кількість пологів ($0,83 \pm 0,20$, $p < 0,01$), а пацієнтки з прооперованою ММ при ІМТ ≥ 25 кг/м² вказували на меншу середню кількість пологів у 2,16 рази ($0,80 \pm 0,31$, $p < 0,01$).

4.4. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від кількості міоматозних вузлів

Проведена порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнток з ММ в залежності від кількості міоматозних вузлів, для чого виділені група Н1 (кількість міоматозних вузлів < 2) та група Н2 (кількість міоматозних вузлів ≥ 2). Порівнювали клініко-анамнестичні дані жінок груп Н1 і Н2, Н1 і К, Н2 і К.

За віковими характеристиками в залежності від кількості міоматозних вузлів порівнювані групи Н1 і Н2 не мали вірогідних відмінностей (табл. 4.28).

Таблиця 4.28.

Вікова характеристика досліджуваних груп згідно кількості міоматозних вузлів

Група	Середній вік, $M \pm SEM$, роки	Кількість жінок віком < 40 років		Кількість жінок віком ≥ 40 років	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Н1, n = 9	37,56 $\pm$ 0,19	4	44,44	5	55,56
Н2, n = 19	40,68 $\pm$ 1,10	8	42,11	11	57,89
К, n = 14	39,93 $\pm$ 0,58	14	46,67	16	53,33

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між показниками досліджуваних груп не виявлено ($p > 0,05$).

Групи Н1 і Н2 були гомогенними за середньою масою тіла, середнім ростом і середнім ІМТ. Осіб групи Н2 з кількістю міоматозних вузлів ≥ 2 від жінок контролю відрізняла більша середня маса тіла ((67,79 $\pm$ 1,88) кг проти (57,90 $\pm$ 1,26) кг, $p < 0,01$) і більший ІМТ ((24,24 $\pm$ 0,62) кг/м² проти (21,37 $\pm$ 0,48) кг/м², $p < 0,01$) (табл. 4.29).

Таблиця 4.29.

Антропометричні дані пацієнток досліджуваних груп, $M \pm SEM$

Група	Середня маса тіла, кг	Середній зріст, м	Середній ІМТ, $кг/м^2$
H1, n = 9	64,33 $\pm$ 0,02	1,65 $\pm$ 1,44	23,53 $\pm$ 0,16
H2, n = 19	67,79 $\pm$ 1,88 ^к	1,67 $\pm$ 0,02	24,24 $\pm$ 0,62 ^к
K, n = 30	57,90 $\pm$ 1,26	1,65 $\pm$ 0,01	21,37 $\pm$ 0,48

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

Статистично вірогідної різниці між групами H1 та H2 за жодною із соматичних патологій виявлено не було (табл. 4.30).

Таблиця 4.30.

Розподіл коморбідних соматичних захворювань згідно кількості міоматозних вузлів, n (%)

Показник	Група H1 (n=9)		Група H2 (n=19)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Серцево-судинні захворювання	4	44,44 ^к	6	31,58 ^к
Захворювання шлунково-кишкового тракту	0	0,00	2	10,53
Захворювання щитоподібної залози	3	33,33 ^к	3	15,79 ^к
Захворювання сечовидільної системи	0	0,00	1	5,26
Анемія	4	44,44 ^к	8	42,11 ^к

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.30, пацієнток груп H1 і H2 від жінок контролю вірогідно відрізняла наявність серцево-судинних захворювань (44,44 % і 31,58 %), захворювань щитоподібної залози (33,33 % і 15,79 %), анемії (44,44 % і 42,11 %). Розподіл супутньої гінекологічної патології у групах прооперованих

жінок з ММ в залежності від кількості міоматозних вузлів був однорідним ($p > 0,05$).

Таблиця 4.31.

Розподіл супутньої гінекологічної патології у прооперованих жінок з ММ в залежності від кількості міоматозних вузлів, n (%)

Показник	Група Н1 (n =9)		Група Н2 (n =19)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Зовнішній генітальний ендометріоз	3	33,33 ^к	6	31,58 ^к
Гіперпластичні процеси ендометрія	2	22,22 ^к	3	15,79 ^к
Внутрішньоматкова перетинка	0	0,00	1	5,26
Внутрішньоматкові синехії	0	0,00	1	5,26
АМК	4	44,44 ^к	12	63,16 ^к

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.31, пацієток з прооперованою ММ з кількістю міоматозних вузлів < 2 та ≥ 2 від жінок контролю вірогідно відрізняла наявність зовнішнього генітального ендометріозу (33,33 % і 31,58 %), гіперпластичних процесів ендометрія (22,22 % і 15,79 %), АМК (44,44 % і 63,16 %).

При аналізі характеристик менструального циклу не виявлено статистично вірогідної різниці між показниками груп Н1 і Н2. У той же час жінки групи Н1 та Н2 порівняно з контролем мали коротшу середню тривалість менструального циклу ((25,89 $\pm$ 0,63) дня ($p < 0,02$) та (27,11 $\pm$ 0,55) дня ($p < 0,02$) проти (28,70 $\pm$ 0,34) дня, $p < 0,05$) та більшу кількість менструальних циклів на рік (14,27 $\pm$ 0,12 ($p < 0,04$) та 13,58 $\pm$ 0,32 ($p < 0,03$) проти 12,77 $\pm$ 0,15) (табл. 4.32).

Таблиця 4.32.

**Характеристика менструального циклу у прооперованих жінок з
ММ в залежності від кількості міоматозних вузлів, $M \pm SEM$**

Група	Середній вік менархе, роки	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Кількість менструальних циклів на рік
H1, n = 9	12,33 $\pm$ 0,77	6,78 $\pm$ 1,01	25,89 $\pm$ 0,63 ^к	14,27 $\pm$ 0,12 ^к
H2, n = 19	12,79 $\pm$ 0,28	5,47 $\pm$ 0,31	27,11 $\pm$ 0,55 ^к	13,58 $\pm$ 0,32 ^к
K, n = 30	12,57 $\pm$ 0,16	5,37 $\pm$ 0,23	28,70 $\pm$ 0,34	12,77 $\pm$ 0,15

Примітка. ^{к, H1, H2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп K, H1, H2 ($p < 0,05$).

Групи пацієнток H1 і H2 були гомогенними за характером менструацій (табл. 4.33).

Таблиця 4.33.

**Характер менструацій у прооперованих жінок з ММ в залежності від
кількості міоматозних вузлів, n (%)**

Показник	Болісні		Скудні		Помірні		Рясні	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
H1, n = 9	8	88,89 ^к	0	0,00	3	33,33 ^к	6	66,67 ^к
H2, n = 19	11	57,89 ^к	0	0,00	11	57,89	8	42,11
K, n = 30	6	20,00	1	3,33	22	73,33	7	23,33

Примітка. ^{к, H1, H2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп K, H1, H2 ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.33, пацієнтки групи H1 у 4,45 рази частіше страждали на болісні менструації, ніж пацієнтки групи контролю – 88,89 % проти 20,00 % ($p < 0,01$), а жінки групи H2 частіше у 2,89 рази – 57,89 % проти 20,00 % ($p < 0,01$). У жінок групи H1 у 2,29 рази рідше, ніж в контролі

зустрічалися помірні менструації (33,33 % проти 7,3,33 %, $p<0,03$) і у 1,80 рази частіше рясні менструації (66,67 % проти 23,33 %, $p<0,02$).

Аналіз реалізації репродуктивної функції прооперованих жінок з ММ в залежності від кількості міоматозних вузлів встановив, що пацієнтки груп Н1 та Н2 рідше у 1,50 ($p<0,01$) і у 1,36 ($p<0,01$) рази мали вагітності, ніж особи групи контролю – 66,67 % та 73,68 % проти 100,00 % та у 2,25 ($p<0,01$) і у 1,73 ($p<0,01$) рази рідше мали пологи – 44,44 % та 57,89 % проти 100,00 % (табл. 4.34).

Таблиця 4.34.

Характеристика репродуктивної функції жінок досліджуваних груп в залежності від кількості міоматозних вузлів, n (%)

Показник	Група Н1, n = 9		Група Н2, n = 19		Група К n = 30	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Кількість жінок з вагітностями	6	66,67 ^к	14	73,68 ^к	30	100,00
Кількість жінок зі штучними абортами	4	44,44	10	52,63	9	30,00
Кількість жінок з викиднями	1	11,11	0	0,00	0	0,00
Кількість жінок з пологами	4	44,44 ^к	11	57,89 ^к	30	100,00
Кількість жінок з позаматковими вагітностями	0	0,00	1	5,26	0	0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p<0,05$).

За питомою вагою різновидів реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах жінок з ММ в залежності від кількості міоматозних вузлів групи Н1 і Н2 були однорідними. Встановлена статистично вірогідна

відмінність між групами Н1 і Н2 та групою контролю за середньою кількістю пологів в анамнезі – $0,89 \pm 0,19$ ($p < 0,05$) і $0,79 \pm 0,19$ ($p < 0,01$) проти $1,73 \pm 0,12$ та між групами Н2 і К за середньою кількістю штучних абортів в анамнезі – $1,21 \pm 0,40$ проти $0,30 \pm 0,09$ ($p < 0,03$) (табл. 4.35).

Таблиця 4.35.

Середня кількість різновидів реалізації репродуктивної функції у групах в залежності від кількості міоматозних вузлів, $M \pm SEM$

Показник	Група Н1, n = 9	Група Н2, n = 19	Група К, n = 30
Вагітності	$2,00 \pm 0,18$	$2,05 \pm 0,50$	$2,03 \pm 0,11$
Штучні аборти	$1,00 \pm 0,19$	$1,21 \pm 0,40^{\kappa}$	$0,30 \pm 0,09$
Викидні	$0,11 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Пологи	$0,89 \pm 0,19^{\kappa}$	$0,79 \pm 0,19^{\kappa}$	$1,73 \pm 0,12$
Позаматкові вагітності	$0,00 \pm 0,00$	$0,05 \pm 0,05$	$0,00 \pm 0,00$

Примітка. κ – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

За діаметром найбільшого міоматозного вузла прооперовані пацієнтки з ММ груп Н1 і Н2 не мали статистично вірогідних відмінностей (табл. 4.36).

Таблиця 4.36.

Розподіл пацієнток з ММ згідно кількості міоматозних вузлів в залежності від діаметра найбільшого з них, n (%)

Найбільший діаметр міоматозного вузла	Група Н1, n = 9		Група Н2, n = 19	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
≤ 7 см	4	44,44	14	73,68
> 7 см	5	55,56	5	26,32

Примітка. Статистично вірогідної відмінності між показниками груп Н1 і Н2 не виявлено ($p > 0,05$).

Заключення

Проведений клініко-анамнестичний аналіз прооперованих пацієнток згідно кількості міоматозних вузлів показав, що групи жінок з наявністю < 2 і ≥ 2 міоматозних вузлів були однорідними за віковими характеристиками, антропометричними даними, коморбідною соматичною патологією, супутньою гінекологічною патологією, характеристиками менструального циклу і менструацій, реалізацією менструальної функції та розмірами найбільшого міоматозного вузла.

При порівнянні з контрольними показниками жінки групи Н2 з кількістю міоматозних вузлів ≥ 2 характеризувалися більшою середньою масою тіла ((67,79 $\pm$ 1,88) кг проти (57,90 $\pm$ 1,26) кг, $p<0,01$) і більшим ІМТ ((24,24 $\pm$ 0,62) кг/м² проти (21,37 $\pm$ 0,48) кг/м², $p<0,01$).

Осіб груп Н1 і Н2 відрізняла від групи К наявність серцево-судинних захворювань (44,44 % і 31,58 %), захворювань щитоподібної залози (33,33 % і 15,79 %), анемії (44,44 % і 42,11 %), зовнішнього генітального ендометріозу (33,33 % і 31,58 %), гіперпластичних процесів ендометрія (22,22 % і 15,79 %), АМК (80,00 % і 44,44 %).

Жінки групи Н1 та Н2 порівняно з контролем мали коротшу середню тривалість менструального циклу ((25,89 $\pm$ 0,63) дня ($p<0,02$) та (27,11 $\pm$ 0,55) дня ($p<0,02$) проти (28,70 $\pm$ 0,34) дня, $p<0,05$) та більшу кількість менструальних циклів на рік (14,27 $\pm$ 0,12 ($p<0,04$) та 13,58 $\pm$ 0,32 ($p<0,03$) проти 12,77 $\pm$ 0,15). Пацієнтки групи Н1 у 4,45 рази частіше страждали на болісні менструації, ніж пацієнтки групи контролю – 88,89 % проти 20,00 % ($p<0,01$), а жінки групи Н2 частіше у 2,89 раза – 57,89 % проти 20,00 % ($p<0,01$). У жінок групи Н1 у 2,29 рази рідше, ніж в контролі зустрічалися помірні менструації (33,33 % проти 73,33 %, $p<0,03$) і у 1,80 рази частіше рясні менструації (66,67 % проти 23,33 %, $p<0,02$).

Репродуктивна функція виявилася зниженою у пацієнток з міомою: пацієнтки груп Н1 та Н2 рідше у 1,50 ($p<0,01$) і у 1,36 ($p<0,01$) рази мали вагітності, ніж особи групи контролю – 66,67 % та 73,68 % проти 100,00 % та у 2,25 ($p<0,01$) і у 1,73 ($p<0,01$) рази рідше пологи – 44,44 % та 57,89 % проти

100,00 %. Встановлена статистично вірогідна відмінність між групами Н1 і Н2 та групою контролю за середньою кількістю пологів в анамнезі – $0,89 \pm 0,19$ ($p < 0,05$) і $0,79 \pm 0,19$ ($p < 0,01$) проти $1,73 \pm 0,12$ та між групами Н2 і К за середньою кількістю штучних абортів в анамнезі – $1,21 \pm 0,40$ проти $0,30 \pm 0,09$ ($p < 0,03$).

4.5. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток з міомою матки в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла

Проведена порівняльна клініко-анамнестична характеристика пацієнток з ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, для чого виділені група Д1 (діаметр ≤ 7 см) та група Д2 (діаметр > 7 см). Порівнювали клініко-анамнестичні дані жінок груп Д1 і Д2, Д1 і К, Д2 і К.

Вікові характеристики досліджуваних груп згідно діаметра найбільшого міоматозного вузла не мали статистично вірогідних відмінностей (табл. 4.37).

Таблиця 4.37.

Вікова характеристика досліджуваних груп згідно діаметра найбільшого міоматозного вузла

Група	Середній вік, М $\pm$ SEM, роки	Кількість жінок віком < 40 років		Кількість жінок віком ≥ 40 років	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Д1, n = 18	$40,61 \pm 1,26$	7	38,89	11	61,11
Д2, n = 10	$38,00 \pm 1,74$	5	50,00	5	50,00
К, n = 14	$39,93 \pm 0,58$	14	46,67	16	53,33

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між показниками досліджуваних груп не виявлено ($p > 0,05$).

Групи Д1 і Д2 були гомогенними за середньою масою тіла, середнім ростом і середнім ІМТ (табл. 4.38).

Таблиця 4.38.

**Антропометричні дані пацієнток досліджуваних груп згідно
діаметра найбільшого міоматозного вузла, $M \pm SEM$**

Група	Середня маса тіла, кг	Середній зріст, м	Середній ІМТ, кг/м ²
Д1, n = 18	66,94±2,27 ^к	1,67±0,02	24,06±0,75 ^к
Д2, n = 10	66,20±3,75 ^к	1,66±0,03	23,93±1,10 ^к
К, n = 30	57,90±1,26	1,65±0,01	21,37±0,48

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

Осіб груп Д1 і Д2 від жінок групи К відрізняла більша середня маса тіла ((66,94±2,27) кг (p<0,05) і (66,20±3,75) кг (p<0,01) проти (57,90±1,26) кг) і більший ІМТ (((24,06±0,75) кг/м² (p<0,04) і (23,93±1,10) кг/м² (p<0,01) проти (21,37±0,48) кг/м²) (див. табл. 4.38).

Між групами Д1 та Д2 не виявлено статистично значущих відмінностей за частотою коморбідних соматичних захворювань (табл. 4.39).

Таблиця 4.39.

**Розподіл коморбідних соматичних захворювань згідно діаметра
найбільшого міоматозного вузла, n (%)**

Показник	Група Д1, n = 18		Група Д2, n = 10	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Серцево-судинні захворювання	8	44,44 ^к	2	20,00 ^к
Захворювання шлунково-кишкового тракту	2	11,11	1	10,00
Захворювання щитоподібної залози	4	22,22 ^к	2	20,00 ^к
Захворювання сечовидільної системи	1	5,56	0	0,00
Анемія	9	50,00 ^к	3	30,00 ^к

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

Пацієнток груп Д1 і Д2 від жінок контролю вірогідно відрізняла наявність серцево-судинних захворювань (44,44 % і 20,00 %), захворювань щитоподібної залози (22,22 % і 20,00 %), анемії (50,00 % і 30,00 %).

При аналізі розподілу супутньої гінекологічної патології у прооперованих жінок з ММ в залежності від діаметра найбільшого вузла не було виявлено статистично вірогідної різниці між досліджуваними групами Д1 і Д2 (табл. 4.40).

Таблиця 4.40.

Розподіл супутньої гінекологічної патології у жінок з ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, n (%)

Показник	Група Д1 (n=18)		Група Д2 (n=10)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Зовнішній генітальний ендометріоз	7	38,89 ^к	2	20,00 ^к
Гіперпластичні процеси ендометрія	3	16,67 ^к	2	20,00 ^к
Внутрішньоматкова перетинка	1	5,56	0	0,00
Внутрішньоматкові синехії	1	5,56	0	0,00
АМК	12	66,67 ^к	4	40,00 ^к

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К (p<0,05).

Пацієнток з прооперованою ММ груп Д1 і Д2 від жінок контролю вірогідно відрізняла наявність зовнішнього генітального ендометріозу (38,89 % і 20,00 %), гіперпластичних процесів ендометрія (16,67 % і 20,00 %), АМК (66,67 % і 40,00 %) (див. табл. 4.40).

Групи Д1 і Д2 були гомогенними за характеристиками менструального циклу. Середній вік менархе і середня тривалість менструації у групах Д1 і Д2 вірогідно не відрізнялись від аналогічних показників контролю. Прооперовані жінки з ММ груп Д1 і Д2 незалежно від діаметра найбільшого вузла порівняно з контрольною групою мали коротший менструальний цикл ((26,89±0,57) дня (p<0,01) і (26,40±0,97) дня (p<0,04) проти (28,70±0,34) дня) та більшу кількість

менструальних циклів на рік ($13,69 \pm 0,33$ ($p < 0,02$) і $14,00 \pm 0,60$ ($p > 0,05$) проти $12,77 \pm 0,15$) (табл. 4.41).

Таблиця 4.41.

Характеристика менструального циклу у прооперованих жінок з ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, $M \pm SEM$

Показник	Середній вік менархе, роки	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Кількість менструальних циклів на рік
Д1, n = 18	$12,61 \pm 0,32$	$5,50 \pm 0,32$	$26,89 \pm 0,57^k$	$13,69 \pm 0,33^k$
Д2, n = 10	$12,70 \pm 0,27$	$6,60 \pm 0,71$	$26,40 \pm 0,97^k$	$14,00 \pm 0,60$
К, n = 30	$12,57 \pm 0,16$	$5,37 \pm 0,23$	$28,70 \pm 0,34$	$12,77 \pm 0,15$

Примітка. ^k – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

При оцінці характеру менструацій встановлено, що групи Д1 та Д2 були однорідними за показниками, які вивчалися, але частіше мали болісні менструації, ніж жінки контрольної групи – 72,22 % ($p < 0,01$) та 60,00 % ($p < 0,02$) проти 20,00 %. За об'ємом менструальної крововтрати статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (табл. 4.42).

Таблиця 4.42.

Характер менструацій у прооперованих жінок з ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, n (%)

Показник	Болісні		Скудні		Помірні		Рясні	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Д1, n = 18	13	$72,22^k$	0	0,00	9	50,00	9	50,00
Д2, n = 10	6	$60,00^k$	0	0,00	5	50,00	5	50,00
К, n = 30	6	20,00	1	3,33	22	73,33	7	23,33

Примітка. ^k – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

За характеристикою реалізації репродуктивної функції групи жінок Д1 і Д2 з прооперованою ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла були однорідними. У групі Д1 66,67 % жінок мали вагітності, у групі Д2 – 80,00 % осіб, що було статистично вірогідно менше порівняно з контрольною групою у 1,50 рази ($p<0,01$) і у 1,25 рази ($p<0,01$). Пологи спостерігалися у 55,56 % пацієнток групи Д1 та у 50,00 % пацієнток групи Д2, що також було менше, ніж у контролі відповідно у 1,80 рази ($p<0,01$) і у 2,00 рази ($p<0,01$) (табл. 4.43).

Таблиця 4.43.

Характеристика репродуктивної функції жінок досліджуваних груп в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, n (%)

Показник	Група Д1, n = 18		Група Д2, n = 10		Група К n = 30	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Кількість жінок з вагітностями	12	66,67 ^к	8	80,00 ^к	30	100,00
Кількість жінок зі штучними абортами	8	44,44	6	60,00	9	30,00
Кількість жінок з викиднями	0	0,00	1	10,00	0	0,00
Кількість жінок з пологами	10	55,56 ^к	5	50,00 ^к	30	100,00
Кількість жінок з позаматковими вагітностями	1	5,56	0	0,00	0	0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p<0,05$).

Середня кількість пологів у групі Д1 ($0,72\pm0,18$) була статистично вірогідно нижчою порівняно з контрольною групою ($1,73\pm0,12$, $p<0,01$). При цьому кількість вагітностей, штучних абортів, викиднів і позаматкових вагітностей не мала статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами (табл. 4.44).

Таблиця 4.44.

Середня кількість різновидів реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, $M \pm SEM$

Показник	Група Д1, n = 18	Група Д2, n = 10	Група К, n = 30
Вагітності	1,67±0,45	2,70±0,92	2,03±0,11
Штучні аборти	0,89±0,35	1,60±0,72	0,30±0,09
Викидні	0,00±0,00	0,10±0,11	0,00±0,00
Пологи	0,72±0,18 ^к	1,00±0,35	1,73±0,12
Позаматкові вагітності	0,06±0,06	0,00±0,00	0,00±0,00

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показниками групи К ($p < 0,05$).

За кількістю міоматозних вузлів прооперовані пацієнтки груп Д1 та Д2 не мали статистично вірогідних відмінностей (табл. 4.45).

Таблиця 4.45.

Розподіл кількості міоматозних вузлів у пацієнток з ММ в залежності від діаметра найбільшого міоматозного вузла, n (%)

Показник	Група Д1, n = 18		Група Д2, n = 10	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
≥ 2 вузлів	14	77,78	5	50,00
< 2 вузлів	4	22,22	5	50,00

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між досліджуваними групами Д1 і Д2 не встановлено ($p > 0,05$).

Заключення

У результаті проведеного дослідження, спрямованого на порівняльну клініко-анамнестичну характеристику пацієнток з ММ залежно від діаметра найбільшого міоматозного вузла визначено, що групи жінок Д1 і Д2 не мали статистично вірогідних відмінностей за віком, віковим розподілом,

антропометричними даними, частотою коморбідних соматичних та гінекологічних захворювань, характеристиками менструальної функції, реалізацією репродуктивної функції, кількістю міоматозних вузлів.

Пацієнток з ММ з діаметром найбільшого міоматозного вузла ≤ 7 см і < 7 см від жінок групи К вірогідно відрізняла наявність серцево-судинних захворювань (44,44 % і 20,00 %), захворювань щитоподібної залози (22,22 % і 20,00 %), анемії (50,00 % і 30,00 %), зовнішнього генітального ендометріозу (38,89 % і 20,00 %), гіперпластичних процесів ендометрія (16,67 % і 20,00 %), АМК (66,67 % і 40,00 %).

Прооперовані жінки з ММ груп Д1 і Д2 незалежно від діаметра найбільшого вузла порівняно з контрольною групою мали коротший менструальний цикл ($(26,89 \pm 0,57)$ дня ($p < 0,01$) і $(26,40 \pm 0,97)$ дня ($p < 0,04$) проти $(28,70 \pm 0,34)$ дня) та більшу кількість менструальних циклів на рік ($13,69 \pm 0,33$ ($p < 0,02$) і $14,00 \pm 0,60$ ($p > 0,05$) проти $12,77 \pm 0,15$). Жінки груп Д1 та Д2 частіше мали болісні менструації, ніж жінки контрольної групи – 72,22 % ($p < 0,01$) та 60,00 % ($p < 0,02$) проти 20,00 %.

У групі Д1 66,67 % жінок мали вагітності, у групі Д2 – 80,00 % осіб, що було статистично вірогідно менше порівняно з контрольною групою у 1,50 рази ($p < 0,01$) і у 1,25 рази ($p < 0,01$). Пологи спостерігалися у 55,56 % пацієнток групи Д1 та у 50,00 % пацієнток групи Д2, що також було менше, ніж у контролі відповідно у 1,80 рази ($p < 0,01$) і у 2,00 рази ($p < 0,01$). Середня кількість пологів у групі Д1 ($0,72 \pm 0,18$) була статистично вірогідно нижчою порівняно з контрольною групою ($1,73 \pm 0,12$, $p < 0,01$).

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [22, 23]:

1. Тераностика лейоміоми матки: сьогодення та майбутнє / Салех О. С., Железов Д. М., Гладчук І. З., Волянська А. Г. // Репродуктивна ендокринологія. - 2023. - № 4(69). - С. 95-103. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.95-103>. (СКОПУС)

2. Салех О. С. Можливості використання ультразвукової доплерометрії в прогнозуванні клініко-патогенетичних варіантів росту міоми матки / Салех О. С., Онищенко Ю. В. // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 110-річчю з дня народження І. В. Савицького. Одеса, 22-23 квітня 2021 року : тези доп. Одеса: ОНМедУ, 2021. С. 111-112.

РОЗДІЛ 5

СТУПІНЬ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ТА ЕКСПРЕСІЇ ЕПІГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ В МІОМАТОЗНИХ ВУЗЛАХ ПРИ СИМПТОМНІЙ МІОМІ МАТКИ

5.1. Оцінка васкуляризації міоматозних вузлів методом доплерометрії

Як вже зазначалося, ММ – це доброякісне моноклональне новоутворення, яке виникає з гладком'язових клітин міометрія, яке не може не впливати на стан локальної гемодинаміки у стінці матки. З виникненням ММ формуються умови для появи аномалій судин міометрію, включаючи венулярну ектазію та збільшення венозного сплетіння, артеріальну дилатацію, локалізоване розширення судин міометрія та аномальну організацію судин у перифібрій ділянці [69, 79, 155, 179]. Більшість цих змін може бути візуалізована та оцінена за допомогою доплерометричного УЗД.

На сьогодні описані наступні сонографічні судинні ознаки ММ: периферичний обідок васкуляризації в псевдокапсулі (зазвичай охоплює майже три чверті їх кіл) [156, 179] і виражений периферичний кровотік зі зниженим центральним кровотоком, а у деяких випадках і з безсудинним ядром [155, 179]. Проте велосиметричні показники артеріального кровотока у міоматозному вузлі досі детально не вивчені.

Доплерографія артерій міоми є інформативним методом для: моніторингу відповіді ММ на медикаментозне лікування, диференціації ММ від аденоміозу, оцінки змін розміру пухлини у відповідь на ЕМА та на застосування гормональних препаратів [23, 156]. Крім того, ступінь васкуляризації впливає ММ на ймовірний характер росту пухлини, а також ризик збільшення крововтрати під час операції.

Серед обстежених жінок основної групи 19 (67,86 %) хворих мали більше двох міоматозних вузлів. Локалізація вузлів варіювала, найбільш часто зустрічалася інтрамурально-субсерозна (48,4 %) та гібридна локалізація (тип

X-X за FIGO) – 20,4 % [3]. Дегенеративні зміни в міоматозних вузлах спостерігалися у 10 (36,7 %) пацієток: у 6 (22,5 %) жінок була кістозна дегенерація, у 3 (12,0 %) – кальцинозна дегенерація, а у 1 (2,2 %) пацієнтки виявлена як кістозна, так і кальцинозна дегенерація.

Результати доплерівського вимірювання швидкості кровотоку були отримані з капсульних та/або ядерних артерій домінуючого міоматозного вузла при розташуванні датчика під кутом менше 60°.

Оскільки метою проведеної роботи був прогноз можливого росту ММ, ми сконцентрували увагу на середній швидкості кровотоку, ІР та ПІ як у тканині здорового міометрія, так і в найбільшому міоматозному вузлі. Обрані доплерометричні показники відображають ступінь згасання пульсової хвилі при проходженні через периферійне судинне русло і використовуються як показники, що характеризують стан периферійного судинного опору, а отже і стан кровопостачання.

Після проведеного аналізу отриманих результатів було встановлено, що в основній групі середня швидкість кровотоку по маткових артеріях становила $(40,17 \pm 1,47)$ см/с ($p < 0,01$) при ІР $0,73 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) та ПІ $1,45 \pm 0,09$ ($p < 0,01$), на противагу того в контрольній групі середня швидкість кровотоку по маткових артеріях становила $(20,35 \pm 0,25)$ см/с при ІР $0,49 \pm 0,01$ та ПІ $1,18 \pm 0,01$. Натомість, середня швидкість кровотоку у найбільшому міоматозному вузлі не перевищувала $(15,6 \pm 0,81)$ см/с при ІР $0,70 \pm 0,03$ та ПІ $1,20 \pm 0,09$ [3]. Отримані результати свідчать про підвищену інтенсивність кровообігу по матковим артеріям пацієток основної групи, що у свою чергу свідчило про наявність екстрамаси (міоматозних вузлів), яка потребує кровопостачання [171].

Середні розміри міоматозних вузлів у пацієток основної групи були: $(6,26 \pm 0,51)$ мм $\times$ $(5,05 \pm 0,44)$ мм $\times$ $(5,67 \pm 0,45)$ мм. Середній об'єм домінантного міоматозного вузла становив $(137,66 \pm 30,68)$ см³ при діапазоні від 3,15 см³ до 570,13 см³. Аналізуючи дані доплерометрії міоматозних вузлів пацієток основної групи, слід зазначити, що у 23 (82,2 %) пацієток домінантний вузол був судинним, а у 5 (17,8 %) осіб – безсудинним. Окрім того, нас цікавив

характер васкуляризації домінантного вузла: центральний, периферичний або змішаний. Результати аналізу отриманих даних представлені на рисунку 5.1.



Рис. 5.1. Типи васкуляризації домінуючих міоматозних вузлів

У 17 випадках (61,1 %) васкулярних домінантних міоматозних вузлів визначалась лише периферична (перивузлова) васкуляризація, тоді як у 8 (27,4 %) – як периферична, так і центральна (інтравузлова) васкуляризація, а от центральна васкуляризація домінантного міоматозного вузла була виявлена у 3 (11,5 %) пацієнток (див. рис. 5.1).

Ступінь васкуляризації значно збільшувався зі збільшенням об'єму домінантного міоматозного вузла ($p < 0,05$). Домінантні вузли, як з перивузловою, так і з внутрішньовузловою васкуляризацією, мали значно більший середній об'єм, ніж вузли з лише перивузловою васкуляризацією або аваскулярні міоматозні вузли [171].

Нами не було виявлено статистично значущої різниці між ступенем васкуляризації міом з дегенеративними змінами та без них. Подібним чином не спостерігалось статистично значущої різниці між ступенем васкуляризації домінантних міоматозних вузлів у жінок з різною інтенсивністю клінічних проявів ММ. Втім, усі доплерографічні показники перивузлових артерій були достовірно вищими за показники інтравузових артерій.

В усіх випадках зміни ангіоархітекτονіки оцінювалися нами як доброякісні.

Нижче наведено приклад доплерографічного дослідження.

Пацієнтка Б., 41 рік, скаржилась на тривалі рясні менструальні кровотечі. На УЗД: матка в положенні anteflexio, форма неправильна, контур нерівний, чіткий, розміри 90,9 мм × 78,5 мм × 95,6 мм. Ехоструктура міометрія неоднорідна за рахунок зон високої ехогенності з нечітким контуром. Середня швидкість артеріального кровотоку маткових артерій 41,3 см/с, ІР маткових судин – 0,78, ПІ – 1,15. Утворення міометрія: в проекції середньої третини по передній стінці матки локалізується інтрамуральний вузол з чітким контуром, розмірами 25,8 × 19,6 × 24,9 мм, об'єм - 6,6 мл (тип 3 за FIGO), з наявним периферичним кровотоком при КДК, васкуляризація виражена, циркулярний тип, доброякісний ангіоморффізм рис. 5.2).

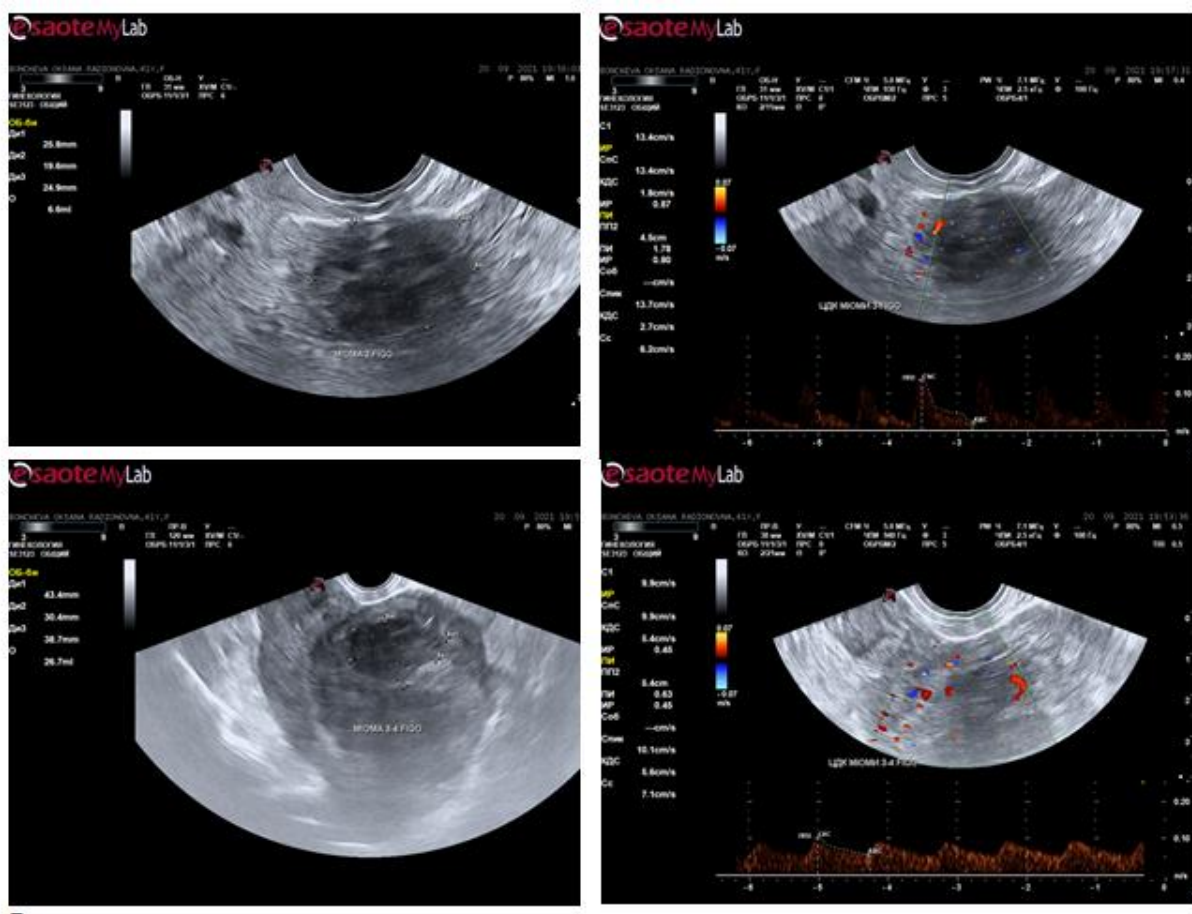


Рис. 5.2. Множинна багатовузлова ММ з інтрамуральною локалізацією вузлів (тип 3; 3-4 FIGO)

Ехогенність вузла знижена, ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності гіпо- та гіперехогенних включень (тип ангіоархітектоніки ІІІ). Швидкість артеріального кровотоку у міоматозному вузлі висока – 13,4 см/с, ІР судин вузла – 0,80, ІІ – 1,78 (див. рис. 5.2).

В проєкції правого ребра по передній стінці матки локується інтрамуральний вузол з чітким контуром, розмірами 43,4 мм × 30,4 мм × 38,7 мм, об'єм – 26,7 мл (тип 3-4 за FIGO). При КДК візуалізується периферичний скудний кровотік, васкуляризація помірна, циркулярний тип, доброякісний ангіоморффізм. Ехогенність вузла знижена, ехоструктура однорідна (тип ангіоархітектоніки ІІ). Швидкість артеріального кровотоку у вузлі 9,9 см/с, ІР – 0,45, ІІ – 0,63. В проєкції середньої та верхньої третини по передній стінці матки локується інтрамуральний вузол з чітким контуром, розмірами 18,7 мм × 18 мм × 19,1 мм, об'єм – 3,36 мл (тип 3 за FIGO), однорідної ехоструктури, аваскулярний при КДК. По задній стінці матки локуються множинні інтрамуральні міоматозні вузли з чіткими контурами (тип 3 FIGO), аваскулярні при КДК. Ендоетрій без патологічних змін, відповідає фазі менструального циклу (див. рис. 5.2).

Таким чином, підсумовуючи та аналізуючи результати, отримані при застосуванні доплерометрії, констатували той факт, що клініцист отримує лише інформацію щодо стану міоматозних вузлів, їх васкуляризації на момент обстеження, на підставі чого можна зробити лише припущення щодо подальшого розвитку патологічного процесу. Проте прогнозувати ріст міоматозних вузлів, особливо невеликого розміру, спираючись тільки на результати доплерометрії, є доволі складним. Тому нами було вирішено дослідити рівень експресії мікроРНК у пацієнток з ММ та знайти можливу кореляцію з показниками доплерометрії міоматозного вузла, що у разі позитивного результату надало б змогу на підставі виявленої кореляції прогнозувати подальший ріст пухлини та обирати відповідний план лікування пацієнтки.

5.2. Дослідження зв'язку експресії епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів та клінічних характеристик пацієнток з симптомною міомою матки

На сьогодні остаточно доведено, що провідну роль у регуляції експресії ключових генів, асоційованих з патогенезом ММ, відіграють порушення експресії мікроРНК, що вказує на перспективність їх використання для прогнозування перебігу цього захворювання.

Нами було проведено дослідження експресії мікроРНК-29b та -146a в пухлинній тканині у 28 хворих з ММ основної групи. Аналіз отриманих результатів встановив значну варіабельність показників експресії мікроРНК-29b та -146a в пухлинній тканині. На рис. 5.3 наведено розподіл значень експресії мікроРНК-29b за різними клінічними випадками. Звертає на себе увагу наявність ексцесів та значна асиметрія числового ряду.

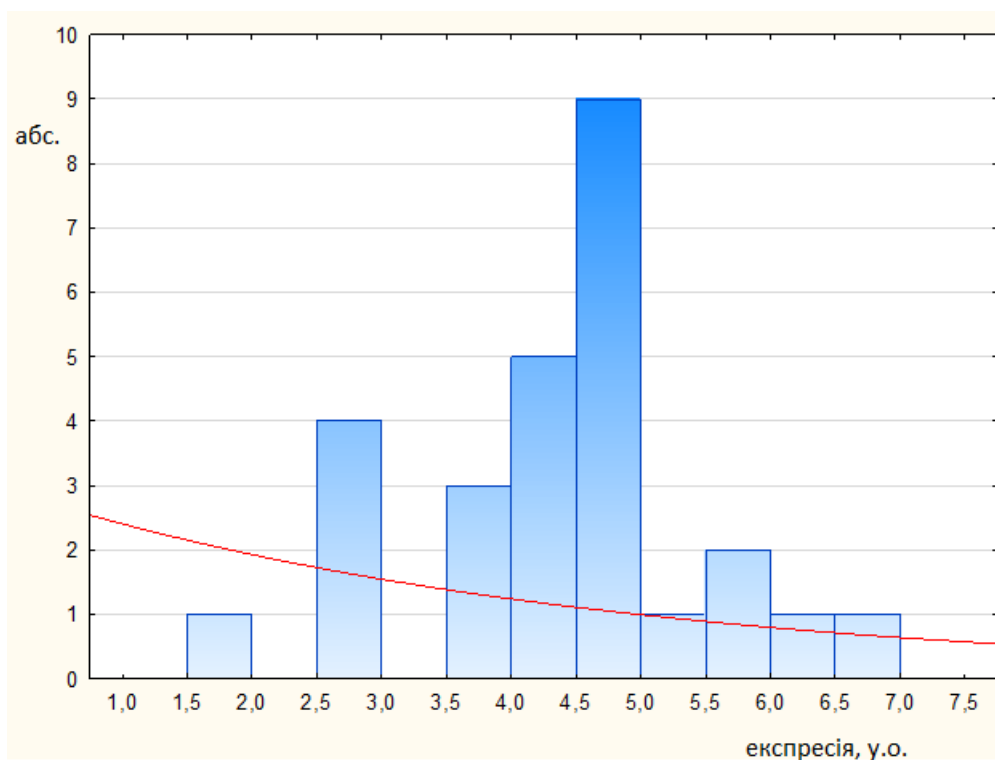


Рис. 5.3. Розподіл значень експресії мікроРНК-29b

Подібна картина спостерігалась і щодо розподілу значень експресії мікроРНК-146a (рис. 5.4).

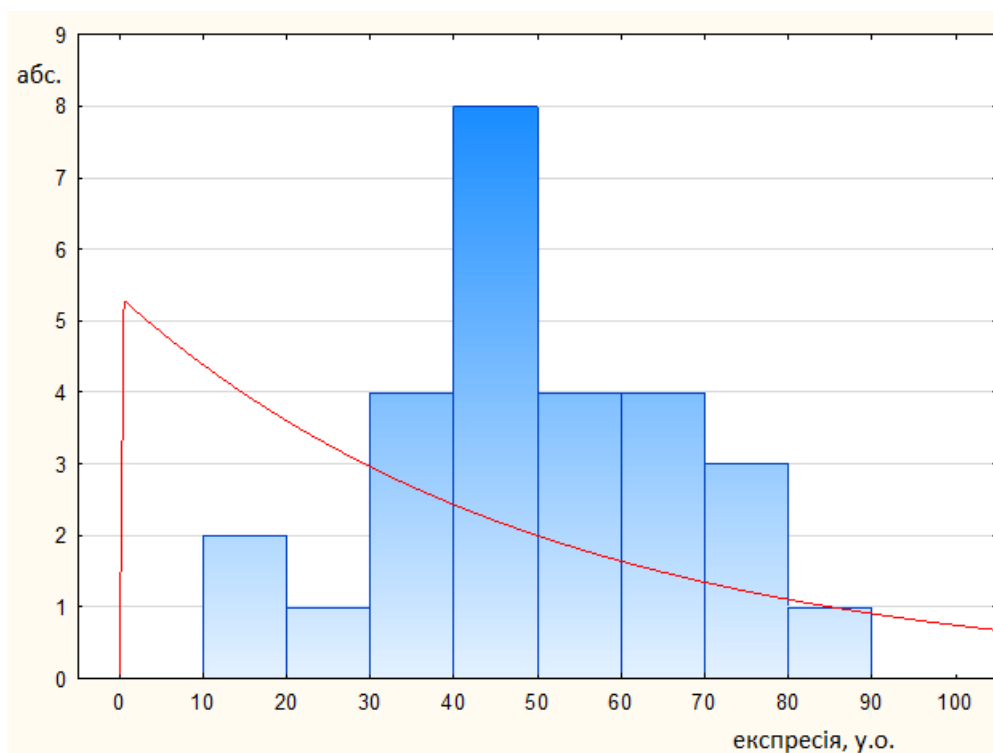


Рис. 5.4. Розподіл значень експресії мікроРНК-146а

Згідно даних, представлених на рис. 5.5, середній рівень експресії мікроРНК-29b склав $(4,60 \pm 0,54)$ у.о. при амплітуді значень від 0,54 до 13,48 у.о. Натомість показник експресії мікроРНК-146а був $(52,03 \pm 4,91)$ у.о. з індивідуальними коливаннями від 3,65 до 97,97 у.о., тобто дисперсія показника була на порядок більшою [3, 4].

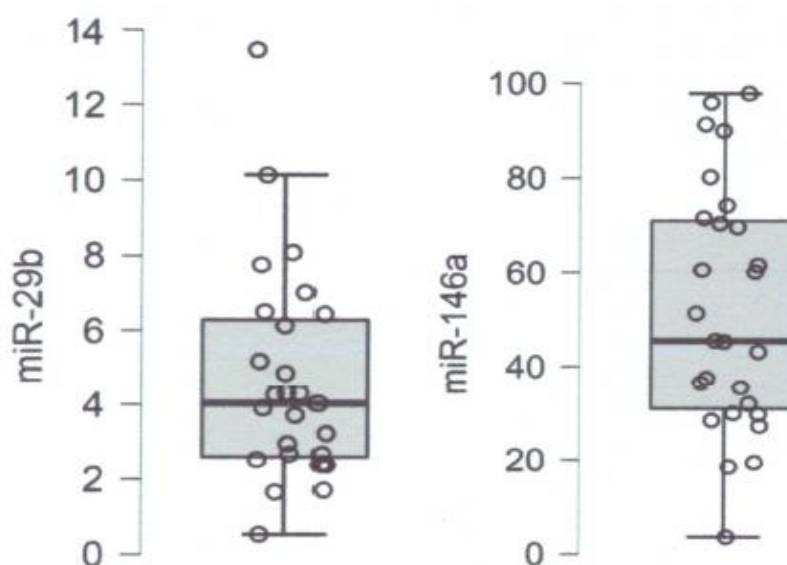


Рис. 5.5. Показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146а у тканині міоми

Характерною ознакою більшості досліджених зразків тканини міоматозних вузлів була експресія мікроРНК-29b в межах від 2 до 7 у.о. та мікроРНК-146a в діапазоні від 30 до 67 у.о., які визначалися у 71,42 % ($p<0,05$) та у 75,0 % ($p<0,05$) зразків відповідно.

Оскільки в межах досліджуваної вибірки було виявлено відносно рівномірний розподіл зразків за експресією досліджуваних мікроРНК, був проведений аналіз суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a.

Як видно з рис. 5.6 залежність між цими показниками мала нелінійний характер.

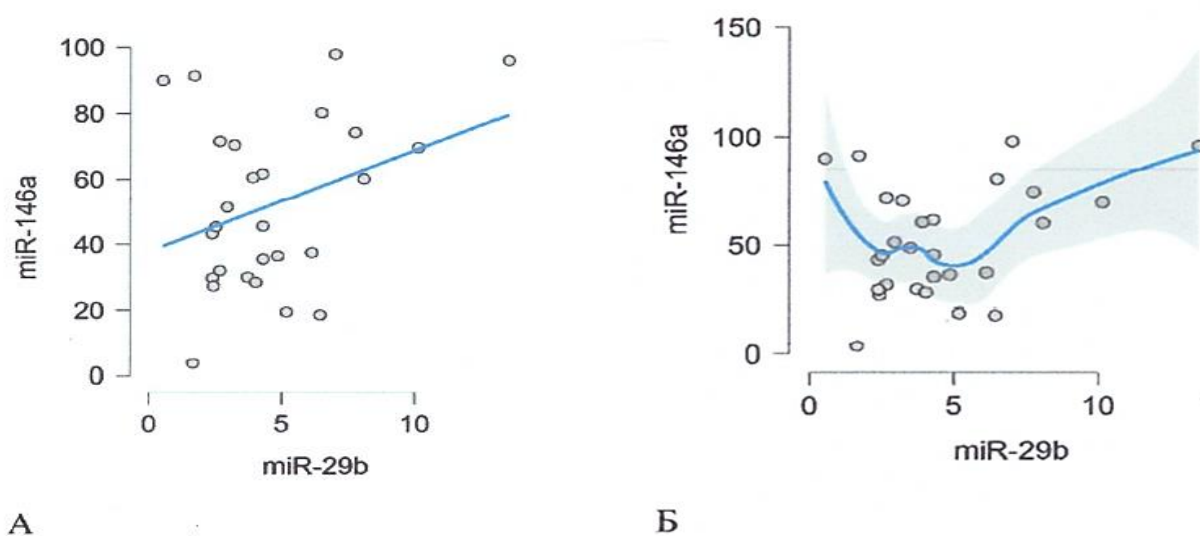


Рис. 5.6. Суміжна експресія мікроРНК:

А – модель лінійної регресії;

Б – модель згладженої лінійної регресії.

Подальший аналіз показав відсутність залежності експресії мікроРНК-29b та -146a від віку, кількості та розміру міоматозних вузлів (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в залежності від основних клінічних характеристик хворих на міому матки

Показник	Експресія мікроРНК-29b, у.о	r	Експресія мікроРНК-146a, у.о	r
Вік				
<40 років	4,07±0,94	0,27	48,19±7,00	0,45
≥40 років	4,99±0,94		54,90±7,35	
ІМТ				
<25 кг/м ²	4,19±0,53	0,42*	43,41±5,84 ⁱ²	0,45*
≥25 кг/м ²	5,34±1,11		67,55±8,49 ⁱ¹	
Кількість вузлів				
<2	5,67±1,16	0,31	51,93±8,29	0,23
≥2	4,09±0,56		52,08±6,38	
Діаметр найбільшого вузла				
≤ 7 см	4,75±0,60	-0,17	57,18±5,98	-0,12
>7 см	4,33±1,16		42,75±8,54	

Примітки:

1. * - кореляція є статистично вірогідною між порівнюваними групами (p<0,05);
2. ^{i1, i2} – статистично вірогідна відмінність з показниками груп І1, І2 (p<0,05).

Проте, прослідковувалась чітка кореляція рівнів обох досліджуваних мікроРНК з ІМТ хворих: для мікроРНК-29b r=0,42 (p<0,05), для мікроРНК-146a r=0,45 (p<0,05) (див. табл. 5.1, рис. 5.7) [22].

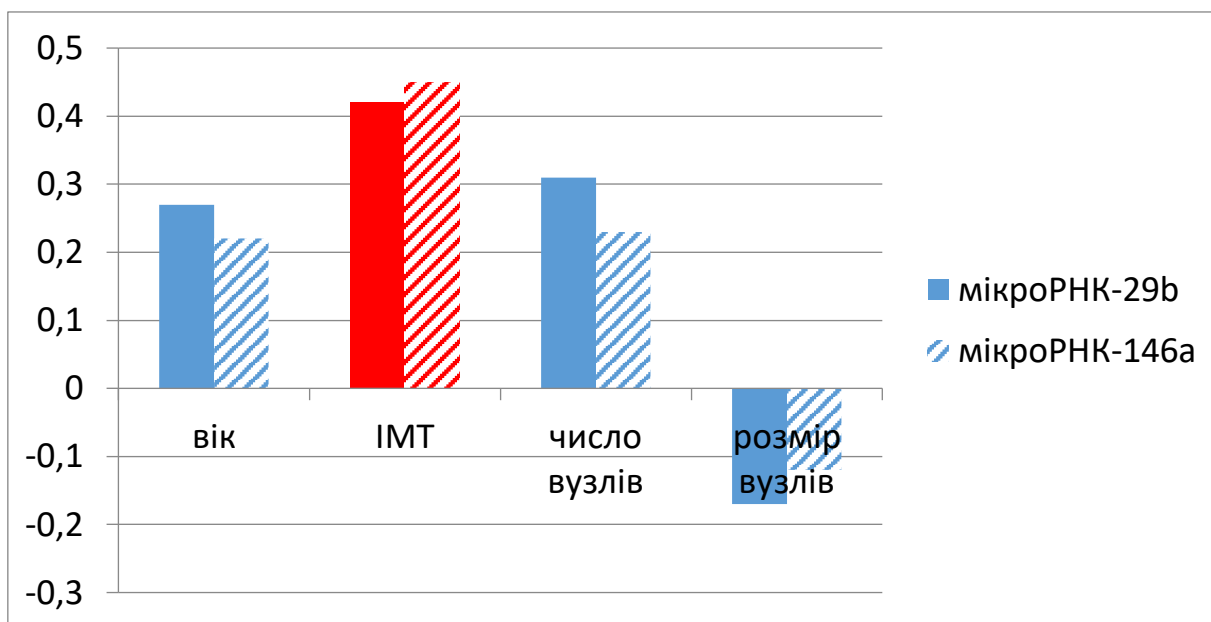


Рис. 5.7. Кореляційні залежності експресії мікроРНК від основних клінічних характеристик

За допомогою графічного аналізу суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a визначені довірчі інтервали, максимальної прогностичної цінності відповідних показників (рис. 5.8–5.11).

Як видно з рис. 5.8 та 5.9, показники експресії мікроРНК-29b та -146a у тканині ММ мають тенденцію до підвищення з віком та корелюють із вагою хворих ($r=0,42$ та $0,45$, відповідно).

У більшості моделей прогнозування вік жінки був важливим незалежним предиктором розвитку патології, однак у нашому дослідженні він практично не впливав на прогноз захворювання. Це можна бачити за наявністю зони перетину, в якій у хворих різного віку експресія мікроРНК-29b та -146a виявилася близькою за значеннями (див. рис. 5.8).

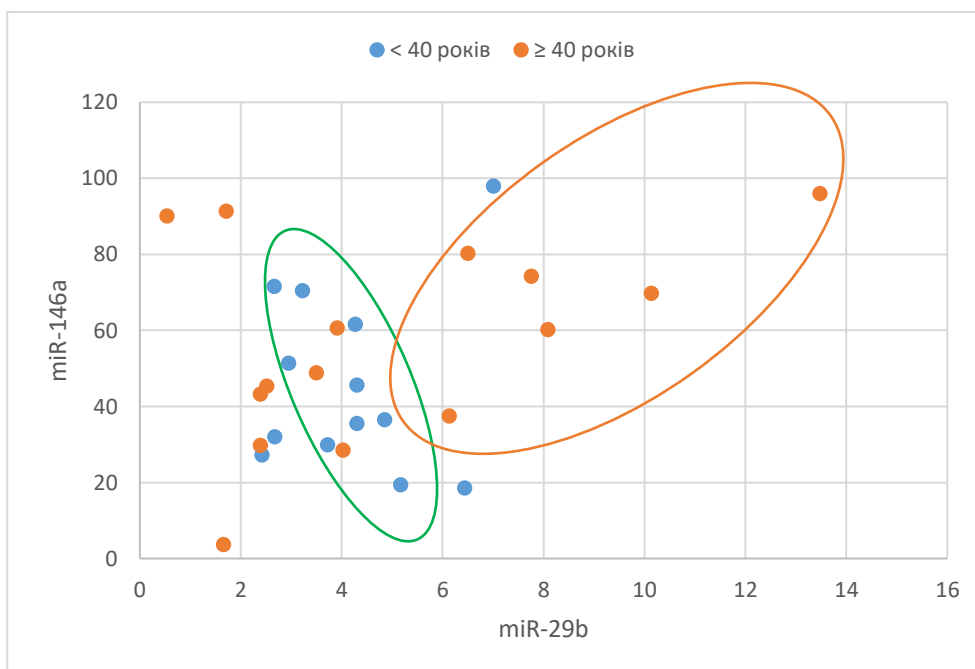


Рис. 5.8. Суміжна експресія мікроРНК-29b (у.о.) та мікроРНК-146a (у.о.) в залежності від віку хворих (в роках)

На відміну від цього ІМТ безпосередньо впливав на рівень експресії мікроРНК-29b, але не на мікроРНК-146a (див. рис. 5.9).

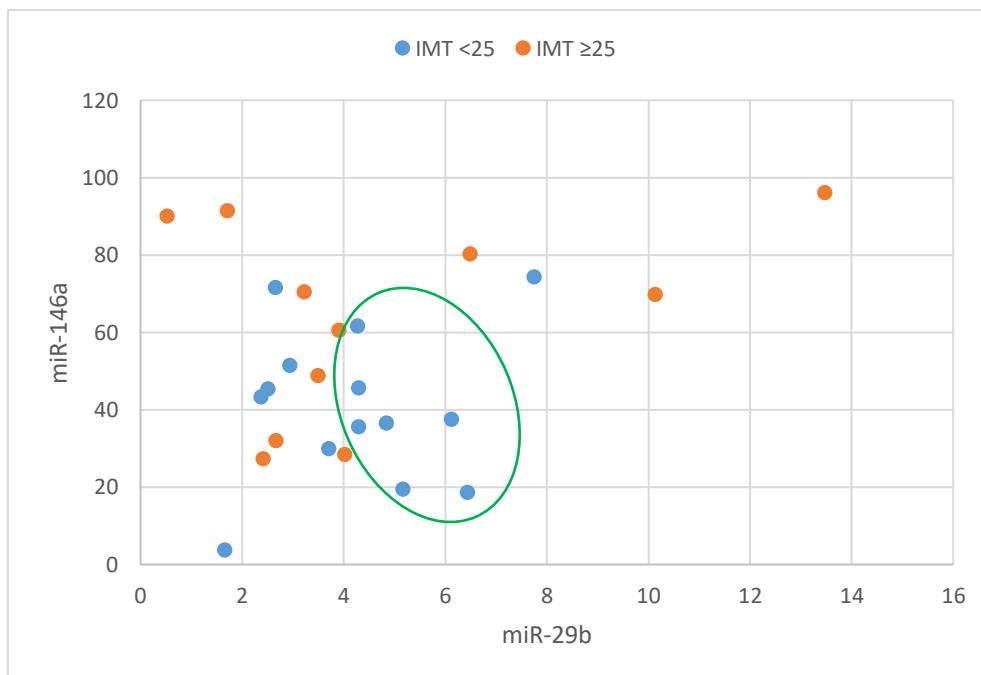


Рис. 5.9. Суміжна експресія мікроРНК-29b (у.о.) та мікроРНК-146a (у.о.) в залежності від ІМТ хворих (кг/см²)

Чинниками такої взаємодії можуть бути зміни пов'язані з активацією цитокінового каскаду у пацієнтки, яка має сталі метаболічні порушення, та опосередкованим впливом окисного стресу на епігенетичні механізми регуляції. З іншого боку, гіперліпідемія може сприяти зниженню експресії мікроРНК-29b у кардіоміоцитах та ендотеліоцитах.

Дослідження асоціації рівнів мікроРНК-29b та -146a із кількістю міоматозних вузлів та розмірами найбільшого міоматозного вузла не виявило достовірних відмінностей, проте аналіз суміжної експресії зазначених мікроРНК дозволив сформувати когорти хворих, для яких ці показники матимуть прогностичне значення (див. рис. 5.10) [4, 22]. При цьому визначалися три зони, які відповідають розподілу високої, середньої та низької експресії.

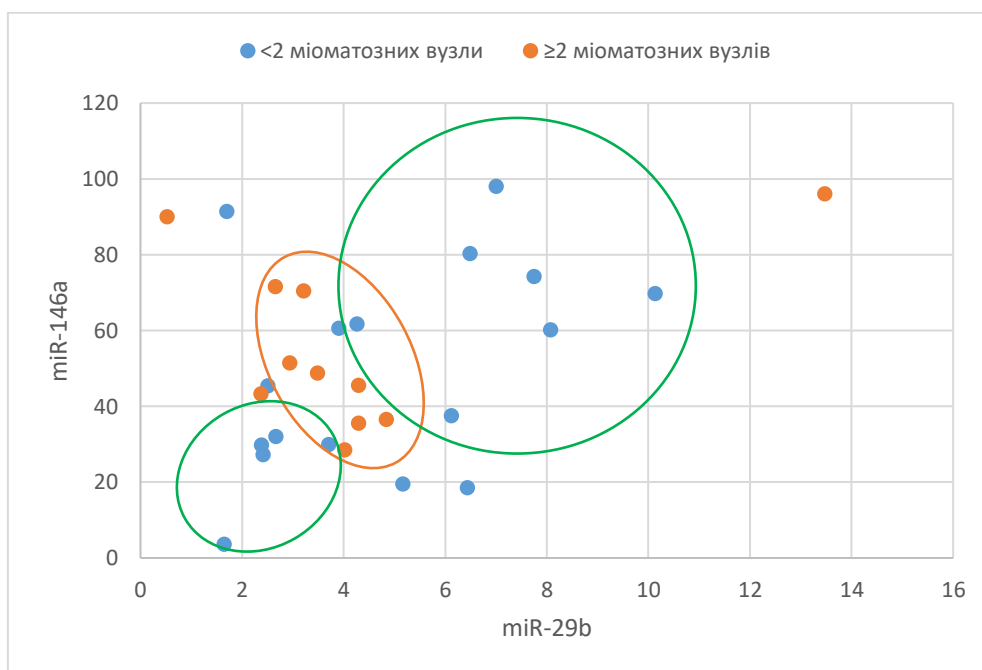


Рис. 5.10. Суміжна експресія мікроРНК-29b (у.о.) та мікроРНК-146a (у.о.) в залежності від кількості міоматозних вузлів

Подібна картина спостерігалася й щодо суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a в залежності від розміру найбільшого (домінантного) міоматозного вузла (див. рис. 5.11).

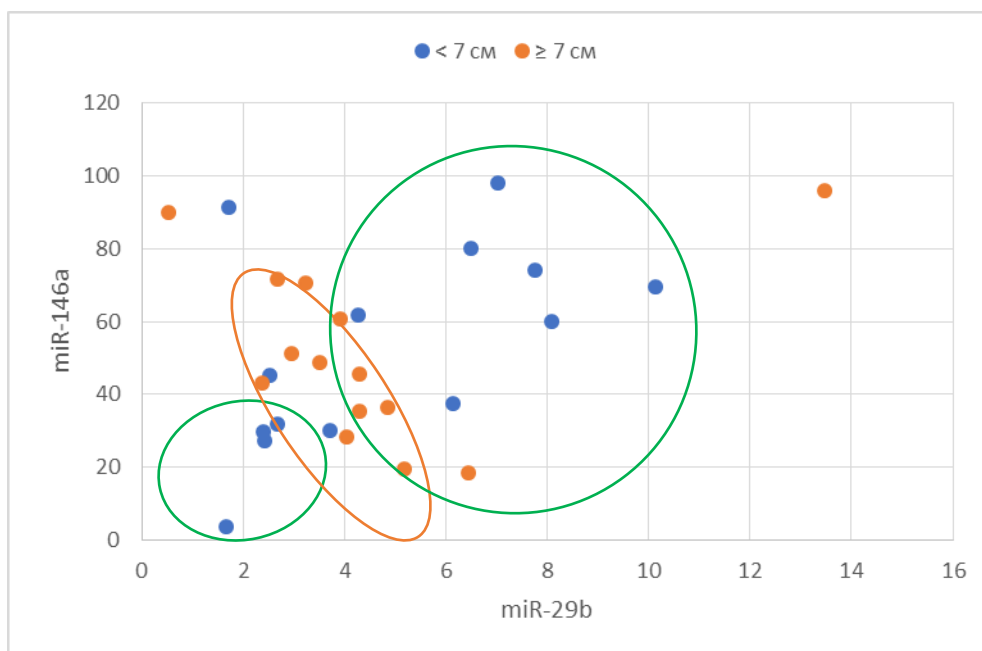


Рис. 5.11. Суміжна експресія мікроРНК-29b та -146a (у.о.) в залежності від діаметра домінантного міоматозного вузла (см)

Недавні дослідження показали, що пухлиногенез регулюється мікроРНК через зв'язування з основами спарювання 3'UTR, що призводить до деградації цільових мікроРНК [137]. Таким чином, врахування кількості та розмірів міоматозних вузлів не лише допомагає оцінити активність цільових мікроРНК, але й може сприяти розкриттю функції та внутрішнього механізму змін експресії мікроРНК.

При подальшому аналізі визначено відносні значення експресії мікроРНК-29b та -146a (табл. 5.2 та табл. 5.3), які характерні для більшості пацієнток старше 40 років з багатовузловою ММ та великим діаметром вузлів (7 см або більше).

Показано, що 99 % хворих з показниками суміжної експресії мікроРНК-29b > 6 у.о., та мікроРНК-146a > 35 у.о. були старші 40 років, тобто саме у цій групі є ймовірними зміни активності продукції білків позаклітинного матриксу, а отже, й росту пухлини.

Таблиця 5.2.

Зв'язок суміжної експресії мікроРНК-29b із клінічними характеристиками ММ, у.о.

Параметр	Показники експресії відносно внутрішнього контролю RNU48	
	Точність 75 %	Точність 90-99 %
Вік ≥ 40 років	-	≥ 6
Нормотрофний аліментарний статус (ІМТ 18-25)	4-6	-
≥ 2 міоматозних вузлів	-	2-6
Діаметр найбільшого міоматозного вузла ≥ 7 см	-	2-6

Подібні значення були одержані щодо суміжної експресії мікроРНК-146a із клінічними характеристиками ММ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3.

Зв'язок суміжної експресії мікроРНК-146a із клінічними характеристиками ММ, у.о.

Параметр	Показники експресії відносно внутрішнього контролю RNU48	
	Точність 75 %	Точність 90-99 %
Вік ≥ 40 років	-	≥ 35
Нормотрофний аліментарний статус (ІМТ 18-25)	18-62	-
≥ 2 міоматозних вузлів	-	30-75
Діаметр найбільшого міоматозного вузла ≥ 7 см	-	20-75

Усі хворі з показниками експресії мікроРНК-29b 4-6 у.о. та мікроРНК-146a 18-62 одиниці мали нормотрофний аліментарний статус (ІМТ 18-25). У 99 % пацієнток з експресією мікроРНК-29b < 3 у.о. та мікроРНК-146a < 63 у.о. було діагностовано ММ.

Дослідження асоціації рівнів експресії мікроРНК-29b та -146a із кількістю міоматозних вузлів та розмірами найбільшого міоматозного вузла не виявило достовірних відмінностей, проте аналіз суміжної експресії зазначених мікроРНК дозволив сформувати когорти хворих, для яких ці

показники є прогностичними. Так, у 90 % зразків з показниками суміжної експресії мікроРНК-29b на рівні 2-6 у.о. та мікроРНК-146a на рівні 30-75 у.о. було виявлено два або більше міоматозних вузлів, а у 7 % хворих із експресією мікроРНК-29b 2-6 од. та мікроРНК-146a 20-75 у.о. діаметр найбільшого вузла перевищував 7 см [22].

В подальшому ми зосередили увагу на визначенні зв'язку між особливостями локальної гемодинаміки при ММ та експресією епігенетичних показників в клітинах міоматозних вузлів.

5.3. Визначення кореляції між ступенем васкуляризації та експресією епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів при симптомній міомі матки

Дослідження залежності експресії мікроРНК від характеристик кровотоку матки встановило, що при більш високій лінійній швидкості кровотоку в маткових артеріях експресія мікроРНК-29b збільшувалась у 1,82 рази і складала в середньому $(6,06 \pm 1,12)$ у.о. ($r=0,53$ $p<0,05$), щодо мікроРНК-146a то її експресія підвищилась лише на 14 % (табл. 5.4).

Таблиця 5.4.

Показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в пухлинній тканині в залежності від стану кровотоку в матці

Показник доплерометрії	Експресія мікроРНК-29b, у.о.	r	Експресія мікроРНК-146a, у.о.	r
Середня швидкість артеріального кровотоку в маткових артеріях				
≤40 см/с	3,33±1,06	0,53*	49,08±24,96	0,39
>40 см/с	6,06±1,12		56,20±25,22	
ІР судин матки				
≤ 0,73	3,97±1,33	0,53*	50,72±22,83	0,31
>0,73	5,32±2,24		54,71±27,87	
ІІІ судин матки				
≤1,4	3,82±0,67	0,43*	54,91±24,19	0,11
>1,4	5,5±1,09		49,47±26,32	

Примітка. * – статистично вірогідна різниця ($p<0,05$).

Було виявлено також прямий кореляційний зв'язок експресії мікроРНК-29b із ІР судин матки ($r=0,53$ $p<0,05$) та ПІ ($r=0,53$ $p<0,05$). На відміну від цього для мікроРНК-146a такі закономірності не були встановлені. Однак, слід зазначити, що у зразках із нижчими параметрами доплерометрії виявлено тенденцію до зменшення рівнів мікроРНК-146a.

На рис. 5.12 наведено значення коефіцієнтів кореляції експресії мікроРНК-29b та -146a і гемодинамічних показників, визначених доплерометрично.



Рис. 5.12. Кореляційні залежності показників локальної гемодинаміки та експресії мікроРНК-29b та -146a

Подальший аналіз показав, що предиктивні властивості щодо змін експресії мікроРНК-29b притаманні доплерометричним показникам маткових артерій, натомість ІР та ПІ судин домінуючого міоматозного вузла є предикторами змін експресії мікроРНК-146a.

На рис. 5.13 відображено суміжну експресію мікроРНК-29b та -146a в залежності від доплерометричних показників у маткових артеріях.

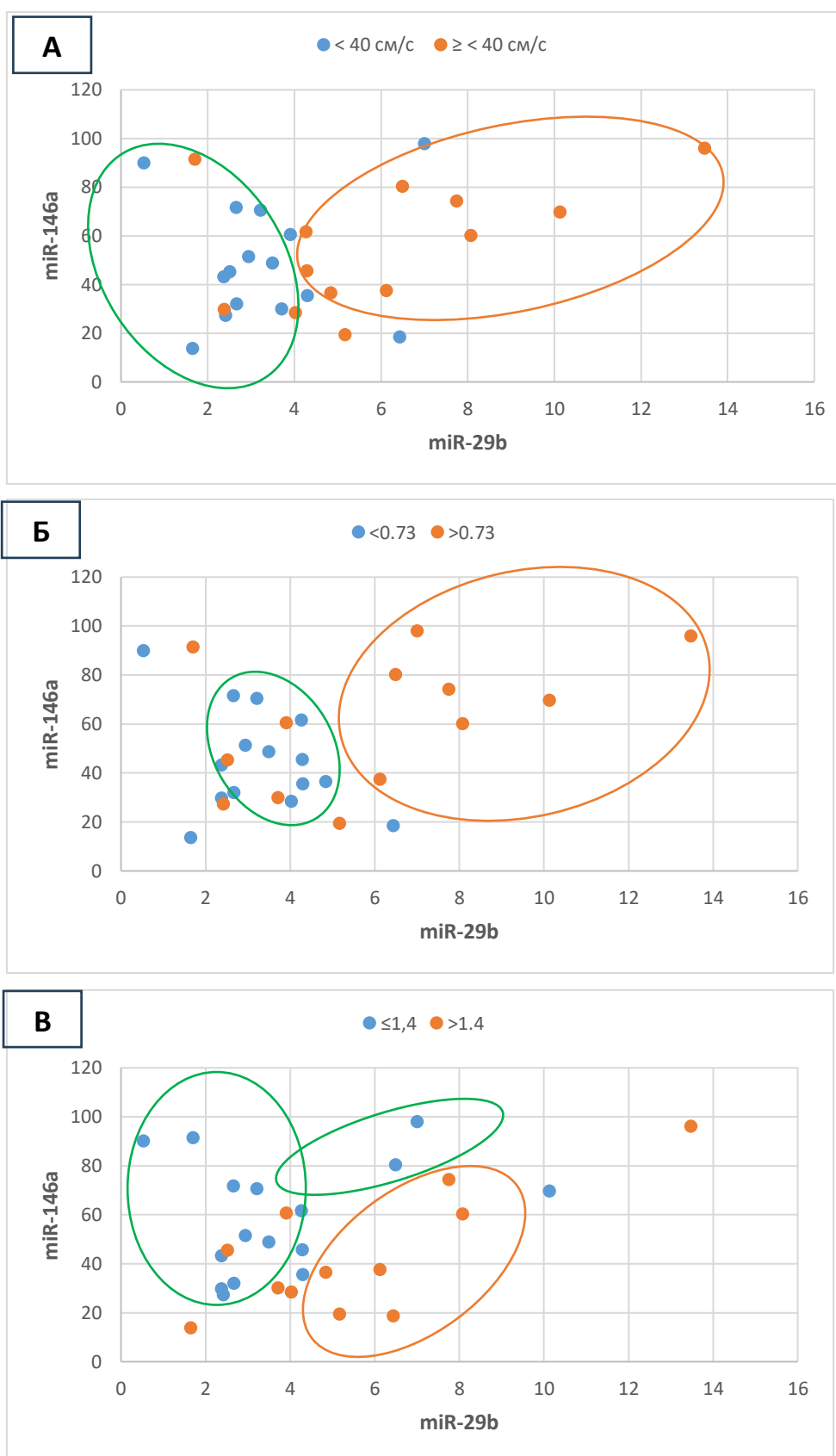


Рис. 5.13. Суміжна експресія мікроРНК-29b та -146a в залежності від стану локальної гемодинаміки у маткових артеріях:

А – від середньої швидкості кровотоку (см/с); **Б** – від ІР; **В** – від ПІ.

Як видно з рис. 5.13, існує також прямий кореляційний зв'язок експресії мікроРНК-29b із IP маткової артерії ($r=0,53$, $p<0,05$) та ПІ маткової артерії ($r=0,43$, $p<0,05$) [3]. Для показників мікроРНК-146a не виявлено достовірного зв'язку з IP та ПІ артерій матки [3, 4], проте у зразках з нижчими параметрами прослідковували тенденцію до зменшення рівнів мікроРНК-146a.

У зв'язку з цим нами було виділено довірчі інтервали експресії мікроРНК-29b, при яких 97 % хворих мали середню швидкість кровотоку в маткових артеріях менше 40 см/с, що відповідало експресії мікроРНК-29b до 5 у.о. та більше 40 см/с, з діапазоном експресії мікроРНК-29b 6 у.о. та більше.

У 75 % випадках при показниках експресії мікроРНК-29b менше 2,5 та більше 6 у.о., а також при експресії мікроРНК-146a менше 50 та більше 60 у.о. середня швидкість кровотоку у найбільшому міоматозному вузлі була нижче 15 см/с, у той час як у хворих із середньою швидкістю кровотоку вище 15 см/с показники експресії мікроРНК-29b були в межах 2,5-6,0 у.о., а експресії мікроРНК-146a – у межах 20-60 у.о. Довірчий інтервал суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a у 80 % пацієнток з ПІ маткових артерій менше 1,4 становив 0-6 у.о. та 0-80 у.о. відповідно (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

Зв'язок суміжної експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a із клінічними характеристиками ММ, у.о.

Параметр	Показники експресії відносно внутрішнього контролю RNU48	
1	2	
Середня швидкість артеріального кровотоку в маткових артеріях ≤ 40 см/с	мікроРНК-29b	<5
	мікроРНК-146a	Будь-яка
Середня швидкість артеріального кровотоку в маткових артеріях > 40 см/с	мікроРНК-29b	>6
	мікроРНК-146a	Будь-яка
Точність 97 %		

Продовження табл. 5.5

1	2	
ІР маткових артерій $\leq 0,73$	мікроРНК-29b	<5
	мікроРНК-146a	Будь-яка
ІР маткових артерій $> 0,73$	мікроРНК-29b	>6
	мікроРНК-146a	Будь-яка
Точність 75 %		
Пульсаційний індекс матки $\leq 1,4$	мікроРНК-29b	<6
	мікроРНК-146a	20-80
Пульсаційний індекс матки $> 1,4$	мікроРНК-29b	>4
	мікроРНК-146a	<80
		Точність 80 %

Було досліджено особливості експресії мікроРНК-29b та -146a в зразках тканин ММ в асоціації із показниками кровотоку найбільшого вузла (табл. 5.6).

Таблиця 5.6.

Показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a в пухлинній тканині в залежності від стану кровотоку в найбільшому міоматозному вузлі

Показник доплерометрії	Експресія мікроРНК- 29b, у.о	r	Експресія мікроРНК- 146a, у.о	r
середня швидкість артеріального кровотоку у вузлі				
≤15см/с	5,01±2,41	0,28	65,10±24,11	-0,48*
>15см/с	4,13±1,97		49,36±26,38	
ІР судин міоматозного вузла				
<0,63	4,32±2,31	0,16	55,53±25,91	0,21
≥0,63	4,92±3,38		48,75±24,14	
ІІІ судин міоматозного вузла				
≤1,12	5,13±3,44	-0,31	61,86±25,78	-0,45*
>1,12	3,99±1,82		41,45±19,37	

Примітка. * – статистична вірогідність між показниками, $p < 0,05$.

Згідно даним, представленим у табл. 5.6, для експресії мікроРНК-29b не встановлено зв'язку із середньою швидкістю кровотоку у вузлі, ІР та ІІІ судин пухлини. Водночас експресія мікроРНК-146a обернено корелювала з

доплерометричними показниками найбільшого міоматозного вузла ($r=-0,48$ $p<0,05$). При дослідженні особливостей експресії мікроРНК-29b та -146a в зразках тканин ММ в асоціації із показниками кровотоку найбільшого міоматозного вузла встановлено наступне: експресія мікроРНК-29b не залежала від середньої швидкості артеріального кровотоку у міоматозному вузлі, ІР судин міоматозного вузла та ІІІ судин міоматозного вузла, тоді як експресія мікроРНК-146a обернено корелює із середньою швидкістю кровотоку у міоматозному вузлі та ІІІ судин міоматозного вузла [3].

За допомогою графічного аналізу суміжної експресії мікроРНК-29b та -146a нам вдалося виділити довірчі інтервали, для яких можна визначити прогностичну цінність (рис. 5.14, рис. 5.15).

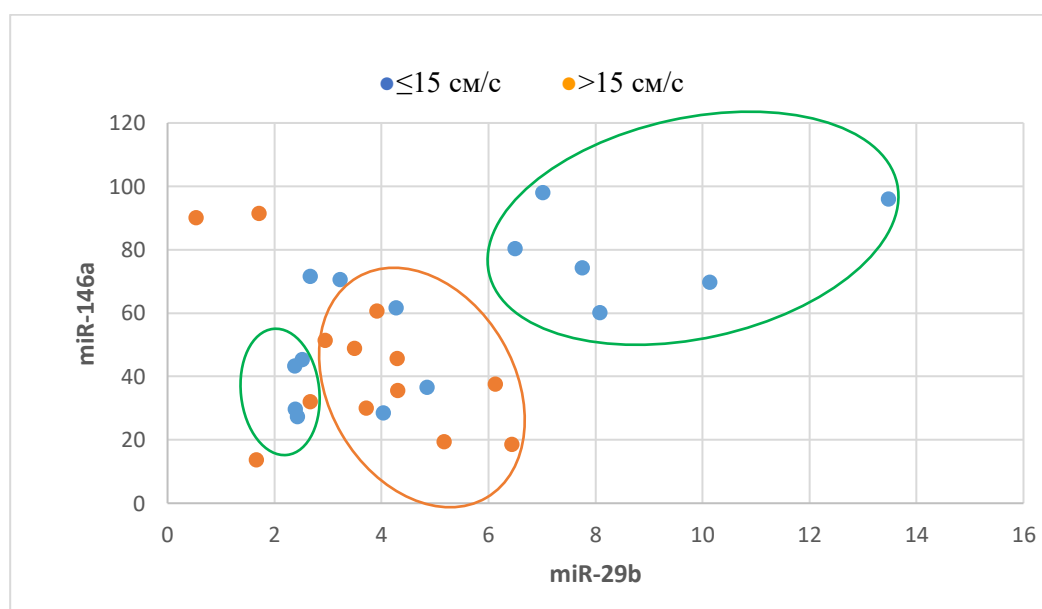


Рис. 5.14. Залежність експресії мікроРНК від швидкості кровотоку в середині найбільшого міоматозного вузла (см/с)

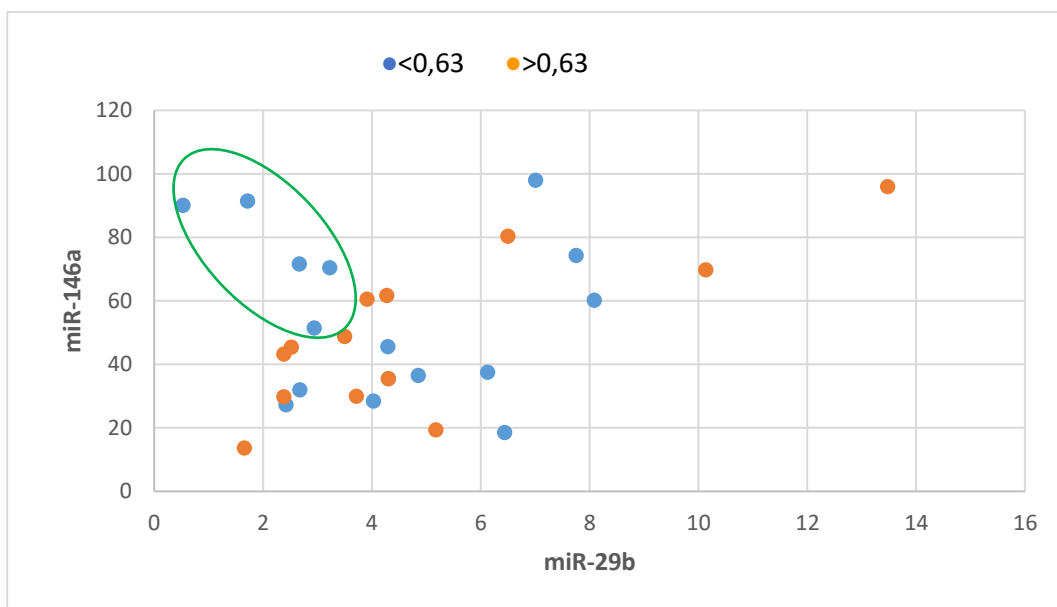


Рис. 5.15. Суміжна експресія мікроРНК-29b та -146a в залежності від ІР у міоматозному вузлі

При аналізі розподілу пацієнтів за експресією мікроРНК-146a в залежності від швидкості кровотока в середині найбільшого міоматозного вузла, нами встановлено, що при показниках експресії <50 у.о., даний параметр перевищував $17,09$ см/с, в той час як у хворих із показниками мікроРНК-146a вище 60 у.о. швидкість кровотоку у найбільшому вузлі була $< 13,45$ см/с ($r=-0,48$, $p<0,05$). Також встановлено зворотній кореляційний зв'язок із ПІ міоматозного вузла $r=-0,45$ ($p<0,05$), тоді як асоціації із ІР не виявлено (табл. 5.7) [4].

Таблиця 5.7.

Зв'язок суміжної експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a із клінічними характеристиками ММ, у.о.

Параметр	Показники експресії відносно внутрішнього контролю RNU48	
1	2	
Середня швидкість артеріального кровотоку у вузлі ≤ 15 см/с	мікроРНК-29b	$<2,5/>6$
	мікроРНК-146a	$<50/>60$
Середня швидкість артеріального кровотоку у вузлі >15 см/с	мікроРНК-29b	$2,5-6,5$
	мікроРНК-146a	$20-60$
Точність 75 %		

Продовження табл. 5.7

1	2	
ІР судин вузла < 0,63	мікроРНК-29b	<4
	мікроРНК-146a	>50
Точність 100 %		
ПІ вузла $\leq 1,12$	мікроРНК-29b	-
	мікроРНК-146a	>60
ПІ вузла > 1,12	мікроРНК-29b	<6
	мікроРНК-146a	<6
Точність 93 %		

У 75 % випадків з показниками експресії мікроРНК-29b 6 у.о. при рівнях мікроРНК-146a 60 у.о. середня швидкість кровотоку у найбільшому міоматозному вузлі була нижче 15 см/с, в той час, як у хворих з середньою швидкістю кровотоку вище 15см/с, показники експресії мікроРНК-29b були в межах 2,5-6 у.о. а мікроРНК-146a 20-60 у.о. (див. табл. 5.7).

ІР найбільшого вузла нижче 0,63 був характерний для 100 % зразків з експресією мікроРНК-29b нижче 4 у.о. та мікроРНК-146a вище 50 у.о. У 93 % випадків із показниками мікроРНК-146a вище 60 у.о. було відзначено ПІ найбільшого вузла нижче 1,07, в той час як при рівнях мікроРНК-29b <6 та мікроРНК-146a <60 у.о. ПІ був вище 1,12.

Ці дані свідчать про високий прогностичний потенціал оцінки суміжної експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a для визначення оптимальних підходів до клінічного ведення пацієнток із ММ. Низькі рівні експресії мікроРНК-29b є ознакою суттєвих дизрегуляторних змін, які можуть призвести до прогресування захворювання.

Питання про доцільність клінічного застосування епігенетичних маркерів прогнозу залишається відкритим. Механізми, що призводять до розвитку одиночних або множинних міоматозних вузлів у тканині матки у жінок, досі до кінця не вивчені.

Виявлена нами зворотня кореляція експресії мікроРНК, зокрема мікроРНК-146a та показників доплерометрії у міоматозному вузлі кореспондується з даними літератури, які свідчать про зниження експресії

мікроРНК в тканині міоми [4, 12, 102]. Це призводить до підвищення експресії білків позаклітинного матриксу та колагену, а отже, росту міоматозного вузла [145, 158, 166, 205, 206].

Відповідно, виникає приваблива можливість замість проведення констатуючих гістопатологічних досліджень видаленого біологічного матеріалу оцінювати ремоделювання міометрія та стан проліферації у міоматозних вузлах за допомогою оцінки епігенетичних маркерів, а саме експресії мікроРНК.

Результати доплерометричного дослідження показали, що у переважної частини пацієнток (82,2 %) домінуючий міоматозний вузол був судинним, половина з яких мала лише периферичну васкуляризацію, а друга – як периферичну так і центральну, до того ж останні були значно більші в об'ємі.

Проведене епігенетичне дослідження не виявило залежності експресії мікроРНК-29b та -146a від віку пацієнтки, розміру та кількості міоматозних вузлів. Проте, прослідковувалась пряма кореляція між ІМТ та рівнем експресії вищезгаданих мікроРНК. Проводячи аналіз результатів доплерометричного та епігенетичного досліджень з метою виявлення можливої кореляції між показниками було виявлено пряму кореляцію експресії мікроРНК-29b з лінійною швидкістю кровотоку в маткових артеріях, індексом резистентності та пульсовим індексом судин матки, відсутність кореляції експресії мікроРНК-146a з вище перерахованими показниками. Натомість прослідковувалась зворотня кореляція експресії мікроРНК-146a з середньою швидкістю кровотоку та пульсовим індексом у найбільшому міоматозному вузлі, тоді як для мікроРНК-29b не було виявлено кореляції з вище згаданими показниками.

Встановлена кореляція між показниками доплерометричного та епігенетичного досліджень, які впливають на ріст міоматозного вузла, може слугувати діагностичним критерієм для прогнозування розвитку патологічного процесу.

За матеріалом розділу опубліковано статті [3, 4 22, 23, 171]:

1. Салех ОС, Железов ДМ, Гладчук ІЗ, Волянська АГ. Тераностика лейоміоми матки: сьогодення та майбутнє. Репродуктивна ендокринологія. 2023;69(4):95-103. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.95-103>.
2. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Салех ОС. Зв'язок експресії мікроРНК-29В та -146А з клінікопатологічними характеристиками хворих на міому матки. Одеський медичний журнал. 2023;183(2):26-30. doi: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2023-2-4>
3. Salekh OS. The role of dopplerometry in the assessment of local hemodynamics in patients with uterine fibroids. Одеський медичний журнал. 2025;193(2):27-30. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-4>
4. Салех ОС, Онищенко ЮВ. Можливості використання ультразвукової доплерометрії в прогнозуванні клініко-патогенетичних варіантів росту міоми матки. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького; 2021 квіт. 22-23; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2021. с. 111-2.
5. Гладчук ІЗ, Салех ОС. Пошук можливої кореляції між епігенетичними та доплерометричними показниками у пацієнток з міомою матки репродуктивного віку. В: Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 листоп. 24-25; Івано-Франківськ, Яремче, Україна. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2022.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ММ є найпоширенішою доброякісною пухлиною жіночих статевих шляхів, що складає 30-40 %, але може досягати 70-80 % у групах ризику. ММ може перебігати безсимптомно, але у кожної третьої жінки клінічні прояви призводять до загального погіршення якості життя. Механізми виникнення та росту ММ досі залишаються недостатньо вивченими.

Існуючі на даний момент знання разом із генетичними та біохімічними доказами підтверджують важливу роль мікроРНК у розвитку та росту пухлин, у тому числі злоякісних [102]. Одним із останніх досягнень у цій галузі є розуміння ролі мікроРНК у пухлиногенезі. Зміна рівня мікроРНК бере участь у формуванні та зростанні кількох пухлин, які експресують чітку сигнатуру мікроРНК [31, 56, 60, 66, 63, 70, 137]. Крім того, аномальна експресія мікроРНК пов'язана з різними жіночими захворюваннями, включаючи доброякісні та злоякісні захворювання, а також розлади фертильності [12, 102]. Усі ці дані світової літератури свідчать про залежну від мікроРНК посттранскрипційну регуляцію, яка відіграє важливу роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи.

Мікрорибонуклеїнові кислоти (мікроРНК) — це некодуючі одноланцюгові РНК довжиною близько 22 нуклеотидів, які регулюють експресію генів. В останні роки обговорюються перспективні напрямки в галузі дослідження мікроРНК з акцентом на нові діагностичні можливості або індивідуальну терапію для пацієнтів. Втім, даних щодо регуляції мікроРНК та її генів-мішеней при ММ все ще недостатньо у порівнянні з дослідженнями у галузі онкогінекології. Потенційне трансляційне використання мікроРНК і похідних технологій у клінічній медицині знаходиться на ранній стадії та потребує набагато більше доказів. Однак це одна з головних сфер інтересу у майбутньому, оскільки використання мікроРНК у діагностиці та лікуванні ММ є новою та перспективною.

Метою дисертаційного дослідження було визначення ролі тканинної експресії мікро-РНК та ступеня васкуляризації міоматозних вузлів у прогнозі темпів їх росту при симптомній ММ для раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку.

Для досягнення поставленої мети були виконані наступні наукові завдання: проаналізовано роль доплерометрії судин матки та вузла у прогнозуванні росту міоми матки, оцінений ступінь васкуляризації міоматозних вузлів за допомогою доплерометрії у жінок фертильного віку; досліджені показники експресії епігенетичних та молекулярно-біологічних маркерів, а саме експресія мікроРНК методом ПЛР і прослідковані можливі кореляції між даними васкуляризації міоматозних вузлів та експресією епігенетичних маркерів в тканині міоматозних вузлів при симптомній ММ; оцінена динаміка росту ММ в залежності від ступеня васкуляризації та рівня досліджуваних епігенетичних маркерів в клітинах фіброматозних вузлів при міомі матки; розроблений та запропонований метод прогнозування темпу росту ММ з метою раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку.

Дослідження проводилось у 2018-2025 роках на базі клінічних підрозділів кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ. Обраний дизайн дослідження включав чотири етапи. На 1-му етапі проведено ретроспективне вивчення історій хвороб 150 жінок із симптомною ММ віком від 25 до 50 років. Глибина пошуку – 5 років. На 2-му етапі було визначено досліджуваний контингент жінок та розділення їх на групи. На 3-му етапі проведено клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження у 28 прооперованих жінок репродуктивного віку з ММ, які склали основну групу та 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які увійшли до контрольної групи. На 4-му етапі було виконано аналіз та обробку отриманих результатів.

Під час ретроспективного вивчення медичної документації 150 жінок з симптомною ММ визначено бімодальний характер розподілу даних при середньому віці ($38,0 \pm 0,61$) року, що є більш старшим віком, ніж зазначений у світових джерелах (33,5-36,1 року). Поясненням цьому може служити той

факт, що у більшості випадків ММ мала безсимптомний або малосимптомний характер, а тому виявлення міоматозних вузлів було випадковою знахідкою під час обстежень з приводу інших захворювань або планової диспансеризації, так як регулярно відвідували гінеколога лише 55,3 % жінок, у решти були тривалі перерви між профілактичними оглядами.

Слід зазначити, що майже третина пацієнок, а саме 28 % мали надлишкову вагу тіла ($IMT \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$), при чому у кожної третьої з них були ознаки ожиріння ($IMT \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) і лише 6,7 % хворих мали гіпотрофний аліментарний статус. Анамнестичні дані свідчили про наявність у хворих різноманітних чинників ризику розвитку ММ. Так обтяжений спадковий анамнез по пухлинній патології міометрія був у 47 хворих з ММ (31,3 %), професійні шкідливості виявлені у 9 (6,3 %) пацієнок. Значна частина жінок (88,0 %) використовували ті чи інші методи контрацепції, в тому числі 32,7 % – гормональні, 22,0 % застосовували ВМС.

Вивчаючи коморбідний фон пацієнок слід зазначити, що на перший план виступала гінекологічна патологія, зокрема найчастіше пацієнтки страждали на: запальні захворювання органів малого таза (34,0 %), дисплазію шийки матки (24,7 %), гіперпластичні процеси ендометрія (18,0 %). Стосовно екстрагенітальної патології слід вказати, то частіше зустрічалась гіпертонічна хвороба (29,3 %).

При аналізі основних скарг пацієнок із симптомною ММ встановлено, що найбільш частими скаргами були АМК (79,3 %) у вигляді рясних менструацій (31,3 %) та частих менструацій (48,0 %), дисменорея (24,0 %), синдрому хронічного тазового болю (16,0 %), дизурія (23,3%), диспареунія (12,7%). Вторинна безплідність була констатована у 19,3 % пацієнок, первинна – у 9,3 %.

Слід зазначити, що дебют захворювання, у вигляді появи симптомів ММ в середньому відбувався за $(3,70 \pm 0,12)$ року до госпіталізації жінки, до того ж основною причиною госпіталізації була саме поява АМК.

Інформацію щодо локалізації та розмірів міоматозних вузлів зазвичай отримували під час УЗД. Найбільш часто зустрічалася інтрамуральна

локалізація ММ – 64,7 % випадків, субмукозна локалізація мала місце у 48,0 % осіб, а субсерозна – у 22,0 %. У 1,3 % випадків мала місце інтралігаментарна локалізація. 36,0 % пацієнток мали множинні міоматозні вузли змішаної локалізації.

При оцінці даних щодо зміни розмірів вузлів впродовж терміну спостереження встановлено, що лише у 17,3 % випадків відзначався їх ріст із збільшенням об'єму пухлини в середньому на 25-30 %, що у свою чергу є достатньо суттєвим ростом. Слід зазначити, що переважали випадки з множинними вузлами (58,8 %) над одиночними вузлами (41,25 %). Результати аналізу у межах вікових груп кореспондувались з даними літератури, той факт, що у жінок більш старшого віку переважає множинна міома повністю співпадає з нашими даними, зокрема у віковій групі 41-52 роки множинна міома діагностована у 39 (67,6 %), що може бути пов'язане з тривалим впливом естрогенів та прогестерону, а також з накопичувальним ефектом різних факторів ризику упродовж життя.

При доплерометричному дослідженні маткового кровотоку встановлено, що середня швидкість лінійного кровотоку по маткових артеріях складала в середньому $(43,3 \pm 3,81)$ см/с, ІР – $0,70 \pm 0,12$. У найбільшому міоматозному вузлі середня швидкість кровотоку була дещо меншою й складала лише $(29,4 \pm 2,41)$ см/с при ІР $0,60 \pm 0,12$. У більшості пацієнток ретроспективної групи (76,5 %) міоматозні вузли мали периферичний кровотік, а у 23,5 % випадків вузли були аваскулярними. У жодної з пацієнток ретроспективної групи не було виявлено центральної васкуляризації міоматозних вузлів.

Як показав ретроспективний аналіз спрогнозувати перебіг ММ у кожному клінічному випадку дуже складно. Задовільний рівень васкуляризації міоматозного вузла може сприяти прогресуванню патологічного процесу, проте ріст пухлини зумовлений не лише станом кровопостачання, а й мітотичною активністю клітин, а також співвідношенням процесів проліферації та апоптозу.

За даними гістологічного дослідження, у 23,4 % випадках із загальної кількості було виявлено проліферативну активність клітин міоматозного вузла, до того ж слід зазначити, що дані вузли мали змішаний тип кровопостачання, проте лише 25 % з них мали проліферативну активність, тоді як у 75 % осіб вона була відсутня. Таким чином, хоча наявність у пухлині васкуляризації та її тип (змішана, центральна чи периферична) можуть мати певний прогностичний потенціал, однак наразі їхня діагностична цінність у прогнозуванні подальшого розвитку патологічного процесу недостатньо визначена та потребує подальшого поглибленого вивчення у межах проспективних клінічних досліджень.

Підсумовуючи результати аналізу ретроспективного матеріалу стає очевидним те, що на сьогоднішній день існує нагальна потреба пошуку ефективного методу прогнозування подальшого росту міоматозних вузлів з метою вибору раціонального методу лікування таких пацієнток та покращення якості життя у цих жінок.

На третьому етапі було проведено клінічне, інструментальне та лабораторне дослідження у 28 прооперованих жінок репродуктивного віку з ММ, які склали основну групу та 30 жінок умовно гінекологічно та соматично здорових, які увійшли до контрольної групи. Вік обстежених жінок коливався від 29 до 52 років. Середній вік пацієнток, основної групи був $(39,69 \pm 1,01)$ року, у контрольній групі – $(39,93 \pm 0,58)$ року. З метою проведення клініко-анамнестичного порівняльного аналізу було проведено розподіл пацієнток обох груп по підгрупах в залежності від: віку, ІМТ, кількості міоматозних вузлів, діаметра найбільшого міоматозного вузла.

Нами не було виявлено вірогідних відмінностей за віком ні між досліджуваними групами жінок, ні всередині самих груп. В основній групі пацієнтки мали більшу середню масу тіла в порівнянні з контрольною, відповідно ІМТ жінок з ММ був вищим, ніж у здорових жінок – $(24,01 \pm 0,60)$ кг/м² проти $(21,37 \pm 0,48)$ кг/м² ($p < 0,01$), окрім того жінки з ММ віком ≥ 40 років характеризувалися більшим ІМТ, ніж пацієнтки молодші 40 років основної групи ($(24,41 \pm 0,85)$ кг/м² проти $(21,88 \pm 0,66)$ кг/м², $p < 0,02$).

Аналіз коморбідних захворювань пацієнток основної групи показав, що серед екстрагенітальної патології на перший план виступала анемія, на неї страждали 42,86 % жінок, патологія серцево-судинної системи займала друге місце (35,71 %), захворювання щитоподібної залози – третє (21,43 %). Серед генітальних коморбідних станів на перший план в основній групі виступали АМК (57,14 %), друге місце посідав генітальний ендометріоз (35,71 %), третє – гіперпластичні процеси ендометрія (17,86 %). Нами була виявлена достовірна відмінність, в залежності від вікового фактору, за частотою діагностування окремих нозологічних форм, як екстрагенітальних так і генітальних коморбідів. Зокрема, у пацієнток ≥ 40 років у 3,75 рази частіше зустрічалась патологія щитоподібної залози, ніж у жінок < 40 років ($p < 0,01$), тоді як анемія була діагностована у 1,8 рази частіше в групі < 40 років, ніж у групі ≥ 40 років ($p < 0,04$). Аналіз розподілу супутньої гінекологічної патології в залежності від віку виявив, що у прооперованих жінок з ММ віком < 40 років у 2,67 рази частіше зустрічався зовнішній генітальний ендометріоз, ніж у пацієнток ≥ 40 років ($p < 0,01$). Проте достовірно вірогідних відмінностей наявності коморбідних станів в залежності від ІМТ не виявлено.

Проведений нами аналіз характеристик менструального циклу виявив, що середня тривалість менструального циклу була меншою у основній групі в порівнянні з контролем ($(26,71 \pm 0,49)$ дня проти $(28,70 \pm 0,34)$ дня, $p < 0,01$), а кількість менструальних циклів на рік більшою – $13,80 \pm 0,29$ проти $12,77 \pm 0,15$ ($p < 0,01$), що цілком пояснюється основним захворюванням. Щодо середнього віку менархе та середньої тривалості менструації то у жінок з ММ та у контролі ці характеристики вірогідно не відрізнялися між групами. В основній групі у порівнянні з контрольною групою у 3,39 рази переважали болісні менструації ($p < 0,01$) та у 2,14 рази рясні менструації ($p < 0,03$). Проте за характеристиками менструального циклу у прооперованих жінок з ММ не було виявлено вірогідних відмінностей між групами в залежності від віку, кількості міоматозних вузлів та діаметра найбільшого вузла.

Аналіз спектру реалізації репродуктивної функції у досліджуваних групах показав, що кількість пацієнток з вагітностями в анамнезі у основній

групі була менша, ніж в контролі у 1,40 рази ($p < 0,01$), а також число жінок, що народжували в основній групі було у 1,87 рази менше ($p < 0,01$), ніж у жінок контрольної групи, такий результат вкотре підтверджує актуальність теми діагностики, прогнозування та лікування ММ, яка погіршує репродуктивні можливості жінки, а отже і якість життя. Проте нами не виявлено статистично вірогідних відмінностей у реалізації репродуктивної функції між групами жінок з ММ в залежності від ІМТ, кількості вузлів та діаметра найбільшого вузла.

Результати УЗД показали, що більшість жінок основної групи дослідження (67,86 %) мали більше двох міоматозних вузлів ($p < 0,01$). Проте, не виявлено вірогідних відмінностей щодо кількості міоматозних вузлів в залежності від віку та ІМТ. Локалізація вузлів варіювала, найбільш часто зустрічалася інтрамурально-субсерозна (48,4 %) та гібридна локалізація (типи Х-Х за FIGO) – 20,4 %. Слід зазначити, що жінки, у яких діагностували ≥ 2 вузлів у 1,4 раза частіше страждали на АМК, ніж ті, які мали по одному вузлу.

У жінок < 40 років в 1,6 рази рідше зустрічались вузли з діаметром найбільшого вузла ≤ 7 см, ніж у жінок старших 40 років, тоді як вузли з діаметром > 7 см в обох вікових групах зустрічались з однаковою частотою. У жінок з множинними вузлами у 1,7 раза частіше діаметр найбільшого вузла був ≤ 7 см, у той час коли у пацієнток з одинарними вузлами діаметр домінуючого вузла > 7 см зустрічався у 2 рази частіше. Слід зазначити, що пацієнтки у яких діаметр найбільшого вузла був ≤ 7 см в 1,6 рази частіше страждали на АМК, ніж ті, які мали діаметр домінуючого вузла > 7 см.

Аналізуючи стан репродуктивної функції жінок основної групи в залежності від діаметра найбільшого вузла, слід зазначити, що в групі Д2 (діаметр > 7 см) частіше спостерігались вагітності, а також викидні, в той час в групі Д1 (діаметр ≤ 7 см) частіше діагностувались позаматкова вагітність.

Окрему увагу у своєму дослідженні ми приділили доплерометрії, адже даний метод є ефективним у визначенні кількості та локалізації вузлів, стану локальної гемодинаміки, диференціації лейоміоми від аденоміозу, моніторингу відповіді лейоміоми на медикаментозне лікування, оцінки змін

розміру пухлини у відповідь на ЕМА та застосування гормональних медикаментозних засобів. Окрім того, вважається, що ступінь васкуляризації відображає ймовірний характер росту пухлини та ризик збільшення кровотечі під час операції.

У 82,2 % пацієток домінантний вузол був судинним а у 17,8 % - безсудинним. Аналізуючи тип васкуляризації у кожному конкретному випадку, нами було встановлено, що у 61,1 % випадках васкулярних домінантних міоматозних вузлів визначалась лише периферична васкуляризація, тоді як у 27,4 % осіб - як периферична, так і центральна васкуляризація, а от центральна васкуляризація домінантного вузла була виявлена у 11,5 % пацієток.

Нами було встановлено, що середня швидкість кровотоку по маткових артеріях становила $(40,17 \pm 1,47)$ см/с в основній групі при ІР $0,73 \pm 0,02$ та ПІ $1,45 \pm 0,09$, тоді як в контрольній групі середня швидкість кровотоку по маткових артеріях становила $(20,35 \pm 0,25)$ см/с при ІР $0,49 \pm 0,01$ та ПІ $1,18 \pm 0,01$. Отримані результати свідчать про підвищену інтенсивність кровообігу по судинах матки пацієток основної групи, що у свою чергу свідчило про наявність екстрамаси (міоматозних вузлів), яка потребує кровопостачання. Середня швидкість кровотоку у найбільшому вузлі не перевищувала $(15,6 \pm 0,8)$ см/с при ІР $0,7 \pm 0,03$ та ПІ $1,2 \pm 0,09$.

Низкою авторів повідомляється про дерегуляцію експресії мікроРНК у хворих з ММ [56]. Численні гени-мішені мікроРНК, окрім злоякісного росту, задіяні в основних регуляторних каскадах, пов'язаних з проліферацією та апоптозом клітин ендометрія. Крім того, мікроРНК приймають участь у регуляції відповіді клітин на жіночі статеві гормони, в тому числі ростові сигнали, проходження клітинного циклу, утворення екстрацелюлярного матриксу і т.п. Продукти генів-мішеней мікроРНК беруть участь у регулюванні активності онкогенів/онкосупресорних генів, різних клітинних процесів, включаючи запальну реакцію, апоптоз, ангиогенез, ріст клітин, диференціювання, процеси, що призводять до росту ММ та розростання міоматозного вузла. На основі аналізу літератури та баз даних щодо ролі

мікроРНК при рості ММ, нами для досліджень було обрано мікроРНК-29b та мікроРНК-146a.

В подальшому, для проведення епігенетичного дослідження, з метою вивчення експресії мікроРНК-29b та -146a в пухлинній тканині методом ПЛР у режимі реального часу та визначення можливої кореляції показників доплерометрії та результатів епігенетичного дослідження у хворих на ММ було рандомізовано відібрано 28 пацієнток, що склало 10,2 % від загального числа вибірки і є достатнім для отримання репрезентативних даних.

За результатами дослідження у більшості зразків тканини міоматозних вузлів експресія мікроРНК-29b була в межах 2-7 у.о. (71,42 %, $p < 0,05$) та мікроРНК-146a в діапазоні 30-67 у.о. (75,0 %, $p < 0,05$). Подальший аналіз показав відсутність залежності експресії мікроРНК-29b та -146a від віку, кількості та розміру міоматозних вузлів, проте, прослідковувалась чітка кореляція рівнів обох досліджуваних мікроРНК з ІМТ хворих: для мікроРНК-29b $r = 0,42$ ($p < 0,05$), для мікроРНК-146a $r = 0,45$ ($p < 0,05$). Поясненням цьому можуть слугувати зміни, пов'язані з активацією цитокінового каскаду у пацієнток з метаболічними порушеннями та впливом окисного стресу на епігенетичні механізми регуляції.

Дослідження асоціації рівнів експресії мікроРНК-29b та -146a із кількістю міоматозних вузлів та розмірами найбільшого вузла не виявило достовірних відмінностей, проте аналіз суміжної експресії зазначених мікроРНК дозволив сформувати когорти хворих, у яких ці показники мали прогностичне значення. Так, у 90 % зразків з показниками експресії мікроРНК-29b на рівні 2-6 у.о. та мікроРНК-146a на рівні 30-75 у.о. було виявлено три або більше міоматозних вузлів, стільки ж відсотків хворих із експресією мікроРНК-29b 2-6 од. та мікроРНК-146a 20-75 у.о. мали розмір найбільшого вузла більше 7×5 см.

В подальшому ми зосередили увагу на виявленні можливої кореляції між показниками локальної гемодинаміки при ММ та експресією епігенетичних в клітинах фіброматозних вузлів.

В результаті аналізу залежності експресії мікроРНК-29b та -146a від характеристик кровотоку матки нами було встановлено, що при більш високій лінійній швидкості артеріального кровотоку в маткових артеріях експресія мікроРНК-29b збільшувалась у 1,82 рази та складала в середньому $(6,06 \pm 1,12)$ у.о. ($r=0,53$ $p<0,05$), також прослідковувався прямий кореляційний зв'язок експресії мікроРНК-29b із ІР судин матки ($r=0,53$ $p<0,05$) та ПІ ($r=0,53$ $p<0,05$). Стосовно мікроРНК-146a таких закономірностей не було виявлено.

Подальший аналіз показав, що зміни експресії, здебільшого мікроРНК-29b, були пов'язані із показниками локальної гемодинаміки, тоді як для показників експресії мікроРНК-146a значущих зв'язків із середньою швидкістю кровотоку в маткових артеріях, ІР та ПІ у маткових артеріях знайдено не було. Зокрема встановлено прямий кореляційний зв'язок експресії мікроРНК -29b із ІР маткової артерії ($r=0,53$, $p<0,05$) та ПІ маткової артерії ($r=0,43$, $p<0,05$). У зв'язку з цим нами було виділено довірчі інтервали експресії мікроРНК-29b, при яких 97 % хворих мали середню швидкість кровотоку в маткових артеріях менше 40 см/с, що відповідало експресії мікроРНК-29b до 5 у.о. та більше 40 см/с, з діапазоном експресії мікроРНК-29b ≥ 6 у.о.

Було досліджено особливості експресії мікроРНК-29b та -146a в зразках тканин ММ в асоціації із показниками кровотоку найбільшого вузла, в результаті чого було встановлено наступне: експресія мікроРНК-29b не залежала від середньої швидкості артеріального кровотоку у вузлі, ІР та ПІ судин вузла, тоді як експресія мікроРНК-146a обернено корелює із середньою швидкістю кровотоку у вузлі та ПІ судин найбільшого міоматозного вузла ($r=-0,48$, $p<0,05$).

При аналізі розподілу пацієнтів за експресією мікроРНК-146a в залежності від швидкості кровотока в середині найбільшого міоматозного вузла, встановлено, що при показниках експресії < 50 у.о., даний параметр перевищував 17,09 см/с, в той час як у хворих із показниками мікроРНК-146a вище 60 у.о. швидкість кровотоку у найбільшому вузлі була $< 13,45$ см/с ($r=-$

0,48, $p < 0,05$). Також встановлено зворотній кореляційний зв'язок із ПІ вузла ($r = -0,45$, $p < 0,05$), натомість асоціації із ІР не виявлено.

У 75 % випадків з показниками експресії мікроРНК-29b 6 у.о. при рівнях мікроРНК-146a 60 у.о. середня швидкість кровотоку у найбільшому вузлі була нижче 15 см/с, в той час, як у хворих з середньою швидкістю кровотоку вище 15 см/с, показники експресії мікроРНК-29b були в межах 2,5-6 у.о. а мікроРНК-146a – 20-60 у.о.

ІР найбільшого вузла нижчий 0,63 був характерний для 100 % зразків з експресією мікроРНК-29b нижче 4 у.о. та мікроРНК-146a вище 50 у.о. У 93 % випадків із показниками мікроРНК-146a вище 60 у.о. було відзначено ПІ найбільшого вузла нижче 1,07, в той час як при рівнях мікроРНК-29b < 6 у.о. та мікроРНК-146a < 60 у.о. ПІ був вище 1,12.

Такі дані свідчать про високий прогностичний потенціал оцінки суміжної експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a для визначення оптимальних підходів до клінічного ведення пацієток із ММ. Низькі рівні експресії мікроРНК-29b є ознакою суттєвих дизрегуляторних змін, які можуть призвести до прогресування захворювання.

Виявлена зворотна кореляція експресії мікроРНК, зокрема мікроРНК-146a та показників доплерометрії у міоматозному вузлі кореспондується з даними літератури, які свідчать про зниження експресії мікроРНК в тканині ММ [12, 102]. Це призводить до підвищення експресії білків позаклітинного матриксу та колагену, а отже, росту міоматозного вузла [145, 158, 166, 205, 206]. Тому, на нашу думку, ці дані свідчать про можливість застосування оцінки експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a для прогнозування змін ангіоархітекτονіки, а отже визначення ризику росту ММ на найближчу перспективу.

Питання про доцільність клінічного застосування епігенетичних маркерів прогнозу залишається відкритим. Механізми, що призводять до розвитку одиночних або множинних міоматозних вузлів у тканині матки у жінок, досі до кінця не вивчені.

З моменту, коли FDA попередило у 2014 році щодо небезпеки застосування морцеляції міоматозних вузлів, увага до ризику поширення злоякісних новоутворень під час міомектомії або гістеректомії значно зросла. Використання морцеляції було зменшено, і в той же час зросла кількість лапаротомій разом з усіма відомими ризиками інвазивної операції порівняно з лапароскопією [33] Гістологічний передопераційний діагноз ММ може бути рішенням для визначення правильної хірургічної техніки, щоб адекватно виконати мінімально інвазивну хірургію матки. Отримані нами результати дозволяють зробити висновок про необхідність поряд з патогістологічним дослідженням оцінювати також експресію мікроРНК, зокрема мікроРНК-29b та мікроРНК-146a.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального завдання сучасної медицини, зокрема гінекології, щодо розробки і клінічного впровадження надійних методів прогнозування прогресування міоми матки у жінок фертильного віку, що є невід'ємною складовою персоналізованого підходу до ведення таких пацієнток.

1. В результаті аналізу даних ретроспективного етапу дослідження у 23,4% випадків із загальної кількості при гістологічному дослідженні виявлено проліферативну активність клітин міоматозних вузлів і усі ці вузли мали змішаний тип кровопостачання. Проте слід зазначити, що лише у 25% вузлів зі змішаним кровотоком спостерігалась проліферативна активність. На підставі вищезазначеного слідує, що даних доплерометричного дослідження недостатньо для прогнозу прогресування росту міоми матки
2. У пацієнток з симптомною міомою матки порівняно з жінками без гінекологічної патології підвищена інтенсивність кровообігу по матковим артеріям: середня швидкість кровотоку становить $(40,17 \pm 1,47)$ см/с проти $(20,35 \pm 0,25)$ см/с ($p < 0,01$), індекс резистентності – $0,73 \pm 0,02$ проти $0,49 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), індекс пульсативності – $1,45 \pm 0,09$ проти $1,18 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). Натомість, середня швидкість кровотоку у найбільшому міоматозному вузлі не перевищує $(15,6 \pm 0,81)$ см/с при індексі резистентності $0,70 \pm 0,03$ та індексі пульсативності $1,20 \pm 0,09$. Найбільш часто (61,10 %) при симптомній міомі матки у вузлах зустрічається периферичний тип васкуляризації. Прогностична цінність доплерометрії щодо подальшого росту міоматозних вузлів невеликих розмірів є обмеженою.
3. Показники експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146a у тканинах міоматозних вузлів відрізняються значною варіабельністю. Встановлена пряма кореляція експресії мікроРНК у тканині міоматозних вузлів з індексом маси тіла: для мікроРНК-29b ($r = 0,42$,

$p < 0,05$) і для мікроРНК-146а ($r = 0,45$, $p < 0,05$). При оцінці суміжної експресії мікроРНК у тканині міоматозних вузлів встановлено, що 99 % хворих з показниками суміжної експресії мікроРНК-29b понад 6 у.о. та мікроРНК-146а понад 35 у.о. були старші 40 років. Серед жінок із трьома і більше міоматозними вузлами, у 90 % випадків виявлено експресію мікроРНК-29b у межах 2–6 у.о. та мікроРНК-146а – 30–75 у.о.. Крім того, у 7 % пацієнток з аналогічним профілем експресії — мікроРНК-29b у межах 2–6 у.о. та мікроРНК-146а – 20–75 у.о. , діаметр найбільшого вузла перевищував сім сантиметрів.

4. Збільшення експресії мікроРНК-29b > 6 у.о., та мікроРНК-146а > 35 у.о. передуює активації ремоделювання судин та зростанню судинного опору, що свідчить про зміни активності продукції білків позаклітинного матриксу й ріст пухлини. Експресія мікроРНК-146а зворотно корелює з пульсаційним індексом найбільшого міоматозного вузла ($r = -0,48$ $p < 0,05$). Для експресії мікроРНК-29b не встановлено зв'язку із середньою швидкістю кровотоку у вузлі, індексом резистентності та пульсаційним індексом судин пухлини. При високих (для мікроРНК-29b > 6 у.о., для мікроРНК-146а > 35 у.о.) значеннях експресії відзначається збільшення судинного опору, що може свідчити про зростання фібротизації тканини та продовження росту пухлини.
5. Для прогнозування темпу росту міоми матки з метою раціонального вибору лікувальної тактики у жінок фертильного віку доцільно проводити суміжну оцінку експресії мікроРНК-29b та мікроРНК-146а з попереднім визначенням особливостей інтранодального та екстранодального кровотоку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім пацієнткам з міомою матки необхідно виконувати доплерометричне дослідження локального кровотоку з визначенням типу васкуляризації та типу архітекτονіки судинної мережі.
2. При підозрі на злоякісне походження, такими факторами як постменопаузальний вік, зростаюче одичне ураження матки, неоднорідне зі змішаними ехогенними та гіпоехогенними ділянками, відсутність акустичних тіней або нерівномірний розподіл судин у пухлині доцільне виконання біопсії кожної підозрюваної пухлини. Місцеву анестезію проводять в місці введення голки, абдомінальному або вагінальному/парацервікальному. Біопсія проводиться під контролем ультразвуку з трансвагінальним або трансабдомінальним доступом, залежно від положення новоутворення. Для голчастої біопсії може бути використана голка 18G Tru-Cut.
3. При виконанні консервативної міомектомії та після голчастої біопсії одержаний біоматеріал має бути досліджений методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу з визначенням експресії мікроРНК 29b та мікроРНК-146a.
4. У випадку, якщо експресія мікроРНК 29b перевищує 6 у.о., а експресія мікроРНК-146a перевищує 35 у.о., ймовірним є продовжене зростання міоми матки, що може вимагати застосування радикальних методів хірургічного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабієнко ВВ, Мокієнко АВ, Левковська ВЮ. Біостатистика : навчально-методичний посібник. Одеса: Прес-кур'єр; 2022. 180 с.
2. Гладчук ІЗ, Железов ДМ, Косей ТВ. Аналіз акушерських результатів І та ІІ триместрів вагітності в жінок із різними видами міомектомії та зовнішнім генітальним ендометріозом в анамнезі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;(2):33-6. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.8941>
3. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Салех ОС. Зв'язок експресії мікроРНК-29В та -146А з клінікопатологічними характеристиками хворих на міому матки. Одеський медичний журнал. 2023;183(2):26-30. doi: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2023-2-4>
4. Гладчук ІЗ, Салех ОС. Пошук можливої кореляції між епігенетичними та доплерометричними показниками у пацієнток з міомою матки репродуктивного віку. В: Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 листоп. 24-25; Івано-Франківськ, Яремче, Україна. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2022.
5. Железов ДМ, Косей ТВ. Прогнозування росту міоми матки у прегравідарному періоді. Одеський медичний журнал. 2017;(1):41-5. (16)
6. Железов ДМ, Платонова ОМ. Перинатальні висліди вагітності з рубцем на матці. Перинатологія і Педіатрія. 2021;1(85):11-6.
7. Железов ДМ. Лейоміома та репродуктивна функція. Фронтир репродуктології та сучасного акушерства. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;(2):62-7. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12204>

8. Железов ДМ. Прогнозування і профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з оперованою маткою [дисертація]. Одеса; 2021. 284 с.
9. Запорожан ВМ, Аряєв МЛ. Біоетика та біобезпека: Підручник. Київ: Здоров'я; 2013. 456 с.
10. Запорожан ВМ, Непорада СМ. Фактори ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку. Одеський медичний журнал [Інтернет]. 2014 [цитовано 10 верес. 2025];(2):37-40. Доступно з: http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2014.02/m142_37.pdf
11. Запорожченко МБ. Алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки. Biomedical and biosocial anthropology. 2015;4:93-96.
12. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Чубей ГВ, Бражук МВ. Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: частота та структура супутньої патології (Ретроспективний аналіз). Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;45(5):42-7. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.224496>
13. Круть ЮЯ, Земляна НА. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з міомою матки. Репродуктивне здоров'я жінок. 2020;(5):48-52. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.224498>
14. Кузьоменська М, Чирва С. Аналіз сучасних поглядів на міому матки та методи її лікування. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;(3):41-7. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234243>
15. Лаповець ЛЄ, Луцик БД, Лебедь ГБ, Ястремська ГВ, Порохнавець ОО. Вибрані лекції з лабораторної медицини. Ч. 1 : Гематологічні дослідження. Львів: Тарас Сорока; 2011. 338 с.
16. Лаповець ЛЄ, Порохнавець ЛЄ, Андрушевська ОЮ, Бойків НД, Лебедь ГБ, Ястремська ОО, та ін. Вибрані лекції з лабораторної медицини. Частина II. Загально-клінічні та цитологічні дослідження. Львів: Видавництво Ліга-Прес; 2017. 268 с.
17. Литвак ОО. Клініко-морфологічні аспекти стану репродуктивної системи пацієнток з лейоміомою матки після застосування уліпрістала

- ацетата в якості передопераційної підготовки. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(2):228-33.
18. Потапов ВО, Медведєв МВ, Донська ЮВ, Рубан НК. Прогнозування рецидивів лейоміоми матки та ефективності різних методів її органозберігаючого лікування. Медичні перспективи. 2012;17(4):44-8.
 19. Рожковська НМ, Железов ДМ, Косей ТВ. Прогнозування рецидиву міоми матки під час вагітності. Вісник наукових досліджень. 2017;(2):127-30. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.2.7848>
 20. Рожковська НМ, Железов ДМ, Косей ТВ. Репродуктивна функція у жінок, хворих на міому матки та ендометріоз. Одеський медичний журнал [Інтернет]. 2018 [цитовано 2025 серп. 10];(2):5-7. Доступно з: http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2018.02/m182.pdf
 21. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у перименопаузі. Reproductive Endocrinology. 2020;54(4):39-45.
 22. Салех ОС, Железов ДМ, Гладчук ІЗ, Волянська АГ. Тераностика лейоміоми матки: сьогодні та майбутнє. Репродуктивна ендокринологія. 2023;69(4):95-103. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.95-103>
 23. Салех ОС, Онищенко ЮВ. Можливості використання ультразвукової доплерометрії в прогнозуванні клініко-патогенетичних варіантів росту міоми матки. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького; 2021 квіт. 22-23; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2021. с. 111-2.
 24. Салех ОС. Клінічний випадок: дороякісна метастазуюча лейоміома матки. Варіант казуїстики? В: Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії. Матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 жовт. 27-28; Київ, Україна. URL:

<https://aagu.online/tpost/160zmazgo1-klchnii-vipadok-dobroyaksna-metastazuyu>

25. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Занько ОВ, Плаксієва КД. До питання про стан міоми матки під час вагітності. В: Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;47(1):54-9.
26. Тактика ведення пацієнток з лейоміомою матки. Клінічна настанова, заснована на доказах. Aviable from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2022_12_26_kn-lm.pdf
27. Ткач ІР, Гулеюк НЛ, Гельнер НВ, Безкоровайна ГМ, Вайсе А, Косякова НТ, та ін. Спектр та частота численних хромосомних аномалій в матеріалі ранніх репродуктивних втрат. В: Фактори експериментальної еволюції організмів: зб. наук. пр. 2015;16:246-50.
28. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с.
29. Флексенберг МА. Особливості клінічного перебігу міоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2018;6(132):102-6. doi: 10.15574/HW.2018.132.102
30. Холодкова ОЛ. Особливості патогенезу порушень морфофункціонального стану репродуктивної системи самців та самок експериментальних тварин та їх корекція за допомогою регенеративних технологій [автореферат]. Одеса; 2010. 25 с.
31. Abba ML, Patil N, Leupold JH, Allgayer H. MicroRNA Regulation of Epithelial to Mesenchymal Transition. J Clin Med. 2016;5(1):8. doi: 10.3390/jcm5010008
32. Abdalbari H, Salih S, Hosni W. Torsion of a subserosal leiomyoma: a rare cause of acute abdomen. The Trocar Open Access Journal. 2024;(5 Iss 1):47-53. doi: 10.36205/trocar5.2024006
33. Alboni C, Mattos LC, Malmusi S, Galassi MC, Facchinetti F, Mabrouk M. Ultrasound-guided Needle Biopsy for Preoperative Assessment of Uterine Fibroids: Our Experience and a Review of the Literature. Gynecol Minim Invasive Ther. 2022;11(1):47-50. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_31_20.

34. Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhrait S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells*. 2023;12(8):1117. doi: 10.3390/cells12081117
35. Ali M, Esfandyari S, Al-Hendy A. Evolving role of microRNAs in uterine fibroid pathogenesis: filling the gap! *Fertil Steril*. 2020;113(6):1167-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.011
36. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, Lee M, Song SJ. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1723. doi: 10.3390/ijms21051723
37. Anneveldt KJ, van 't Oever HJ, Nijholt IM, Dijkstra JR, Hehenkamp WJ, Veersema S, Huirne JAF, Schutte JM, Boomsma MF. Systematic review of reproductive outcomes after High Intensity Focused Ultrasound treatment of uterine fibroids. *Eur J Radiol*. 2021;141:109801. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109801
38. Ascher SM, Wasnik AP, Robbins JB, Adelman M, Brook OR, Feldman MK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Fibroids. *J Am Coll Radiol*. 2022;19(11S):S319-S28. doi: 10.1016/j.jacr.2022.09.019
40. Awiwi MO, Badawy M, Shaaban AM, Menias CO, Horowitz JM, Soliman M, et al. Review of uterine fibroids: imaging of typical and atypical features, variants, and mimics with emphasis on workup and FIGO classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(7):2468-85. doi: 10.1007/s00261-022-03545-x
41. Aydogmus S, Aydogmus H, Ekmekci E, Keleckci S, Eris S. Paraurethral Leiomyoma. *J Reprod Med*. 2017;62(1-2):85-8.
42. Bajaj S, Gopal N, Clingan MJ, Bhatt S. A pictorial review of ultrasonography of the FIGO classification for uterine leiomyomas. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(1):341-51. doi: 10.1007/s00261-021-03283-6
43. Bansal A, Pinney SE. DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(3):167-77. doi: 10.1111/pedi.12521

44. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6151. doi: 10.3390/ijms20246151
45. Bariani MV, Rangaswamy R, Siblini H, Yang Q, Al-Hendy A, Zota AR. The role of endocrine-disrupting chemicals in uterine fibroid pathogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(6):380-7. doi: 10.1097/MED.0000000000000578
46. Barik A, Singh V. A Curious Case of Parasitic Fibroid in a Postmenopausal Woman. *Cureus.* 2022;14(5):e25048. doi: 10.7759/cureus.25048
47. Berta DG, Kuisma H, Välimäki N, Räisänen M, Jäntti M, Pasanen A, et al. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma. *Nature.* 2021;596(7872):398-403. doi: 10.1038/s41586-021-03747-1
48. Bhav Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004638. doi: 10.1002/14651858.CD004638.pub3
49. Bochenska K, Lewitt T, Marsh EE, Pidaparti M, Lewicky-Gaupp C, Mueller MG, et al. Fibroids and Urinary Symptoms Study (FUSS). *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2021;27(2):e481-3. doi: 10.1097/SPV.0000000000000967
50. Boos D, Chuang TD, Khorram O. The Roles of Non-Coding RNAs in the Pathogenesis of Uterine Fibroids. *Cells.* 2025;14(16):1290. doi: 10.3390/cells14161290
51. Boos D, Chuang TD, Khorram O. The Roles of Non-Coding RNAs in the Pathogenesis of Uterine Fibroids. *Cells.* 2025;14(16):1290. doi: 10.3390/cells14161290
52. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4

53. Brown D, Ghalib N, Wu J, Shahzadi A, Simpson T, Sharma A, et al. Uterine Fibroid-Associated Massive Pulmonary Embolism: A Report of Two Cases. *Cureus*. 2024;16(6):e62436. doi: 10.7759/cureus.62436
54. Bura V, Pintican RM, David RE, Addley HC, Smith J, Jimenez-Linan M, et al. MRI findings in-between leiomyoma and leiomyosarcoma: a Rad-Path correlation of degenerated leiomyomas and variants. *Br J Radiol*. 2021;94(1125):20210283. doi: 10.1259/bjr.20210283
55. Carbajo-García MC, Corachán A, Juárez-Barber E, Monleón J, Payá V, Trelis A, et al. Integrative analysis of the DNA methylome and transcriptome in uterine leiomyoma shows altered regulation of genes involved in metabolism, proliferation, extracellular matrix, and vesicles. *J Pathol*. 2022;257(5):663-73. doi: 10.1002/path.5920
56. Carbonnel M, Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2021;115(3):538-45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.003
57. Cardozo ER, Foster R, Karmon AE, Lee AE, Gatune LW, Rueda BR, et al. MicroRNA 21a-5p overexpression impacts mediators of extracellular matrix formation in uterine leiomyoma. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):46. doi: 10.1186/s12958-018-0364-8
58. Cetin E, Al-Hendy A, Ciebiera M. Non-hormonal mediators of uterine fibroid growth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(5):361-70. doi: 10.1097/GCO.0000000000000650
59. Chang JH, Shin DW, Jeon MJ, Hong H, Kim SM, An A, et al. Uterine Leiomyoma Is Associated with Female Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women. *Yonsei Med J*. 2019;60(8):791-5. doi: 10.3349/ymj.2019.60.8.791
60. Cheng LC, Li HY, Gong QQ, Huang CY, Zhang C, Yan JZ. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1003605. doi: 10.3389/fmed.2022.1003605

61. Cheng Y, Dong L, Zhang J, Zhao Y, Li Z. Recent advances in microRNA detection. *Analyst*. 2018;143(8):1758-74.
62. Chiaffarino F, Ricci E, Cipriani S, Chiantera V, Parazzini F. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:63-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.023
63. Chiuve SE, Huisingh C, Petruski-Ivleva N, Owens C, Kuohung W, Wise LA. Uterine fibroids and incidence of depression, anxiety and self-directed violence: a cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(1):92-9. doi: 10.1136/jech-2020-214565
64. Chuang TD, Ho M, Khorram O. The regulatory function of miR-200c on inflammatory and cell-cycle associated genes in SK-LMS-1, a leiomyosarcoma cell line. *Reprod Sci*. 2015;22(5):563-71. doi: 10.1177/1933719114553450
65. Chuang TD, Khorram O. Mechanisms underlying aberrant expression of miR-29c in uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2016;105(1):236-45.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.020
66. Bulun SE, Yin P, Wei J, Zuberi A, Iizuka T, Suzuki T, et al. UTERINE FIBROIDS. *Physiol Rev*. 2025;105(4):1947-88. doi: 10.1152/physrev.00010.2024
67. Chuang TD, Khorram O. Regulation of Cell Cycle Regulatory Proteins by MicroRNAs in Uterine Leiomyoma. *Reprod Sci*. 2019;26(2):250-8. doi: 10.1177/1933719118768692
68. Chuang TD, Panda H, Luo X, Chegini N. miR-200c is aberrantly expressed in leiomyomas in an ethnic-dependent manner and targets ZEBs, VEGFA, TIMP2, and FBLN5. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(4):541-56. doi: 10.1530/ERC-12-0007
69. Ciarmela P, Delli Carpini G, Greco S, Zannotti A, Montik N, Giannella L, et al. Uterine fibroid vascularization: from morphological evidence to clinical implications. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(2):281-94. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.09.005

70. Ciarmela P, Petraglia F. New epigenetic mechanism involved in leiomyoma formation. *Fertil Steril.* 2021;115(1):94-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.143
71. Ciebiera M, Vitale SG, Ferrero S, Vilos GA, Barra F, Caruso S, et al. Vilaprisan, a New Selective Progesterone Receptor Modulator in Uterine Fibroid Pharmacotherapy-Will it Really be a Breakthrough? *Curr Pharm.* 2020;26(3):300-9. doi: 10.2174/1381612826666200127092208
72. Ciebiera M, Włodarczyk M, Zgliczyński S, Łoziński T, Walczak K, Czekierdowski A. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3016. doi: 10.3390/ijms21083016
73. Commandeur AE, Styer AK, Teixeira JM. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):593-615. doi: 10.1093/humupd/dmv030
74. da Silva Duarte AJ, Sanabani SS. Deciphering epigenetic regulations in the inflammatory pathways of atopic dermatitis. *Life Sci.* 2024;348:122713. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122713
75. Dagur G, Suh Y, Warren K, Singh N, Fitzgerald J, Khan SA. Urological complications of uterine leiomyoma: a review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(6):941-8. doi: 10.1007/s11255-016-1248-5
76. Daniels J, Middleton LJ, Cheed V, McKinnon W, Rana D, Sirkeci F, et al. Uterine artery embolisation versus myomectomy for premenopausal women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: the FEMME RCT. *Health Technol Assess.* 2022;26(22):1-74. doi: 10.3310/ZDEG6110
77. David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:137-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.026
78. Dele-Ochie PE, Oyakhire FO, Adejumo BIG, Esezobor KI, Efenarhua S, Olaniyan JE, et al. Hormonal Profiles in Women with Uterine Leiomyoma: A

- Case-control Study in a Nigerian Cohort. *American Journal of Biomedical and Life Sciences*. 2025;13(3):67-75. doi:10.11648/j.ajbls.20251303.12
79. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7011. doi: 10.3390/ijms24087011
 80. Donnez J, Carmona F, Maitrot-Mantelet L, Dolmans MM, Chapron C. Uterine disorders and iron deficiency anemia. *Fertil Steril*. 2022;118(4):615-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.011
 81. Doroha O, Iarotska I, Vitiuk A, Strelko H. Optimization of methods of diagnostics and treatment of submucosal leiomyomas in women of reproductive age. *Georgian Med News*. 2019;(297):35-40. PMID: 32011292
 82. Dueholm M. Fibroid vascularisation as a predictor for uterine fibroid growth. *BJOG*. 2018;125(5):585. doi: 10.1111/1471-0528.14727
 83. Edzie EKM, Dzefi-Tetty K, Brakohiapa EK, Quarshie F, Ken-Amoah S, Cudjoe O, et al. Age of first diagnosis and incidence rate of uterine fibroids in Ghana. A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283201. doi: 10.1371/journal.pone.0283201
 84. Fischer C, Juhasz-Boess I, Lattrich C, Ortmann O, Treeck O. Estrogen receptor beta gene polymorphisms and susceptibility to uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(1):4-9. doi: 10.3109/09513590903159573
 85. Frijlingh M, Juffermans L, de Leeuw R, de Bruyn C, Timmerman D, van den Bosch T, et al. How to use power Doppler ultrasound in transvaginal assessment of uterine fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(2):277-83. doi: 10.1002/uog.24879
 86. Gallagher CS, Morton CC. Genetics of Uterine Leiomyomata. In: Petrozza JC. *Uterine Fibroids*. Boca Raton: CRC Press; 2020. p. 27-35.
 87. Genomics. Protocols [Internet]. [cited 2025 Sep 9]. Aviable from: <http://genomics.hu>
 88. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102

89. Gladchuk IZ, Salekh OS. Clinical observation of benign metastatic leiomyoma. *Klinichna khirurhiia*. 2022;89(11-12):61-3. doi: 10.26779/2522-1396.2022.11-12.61
90. Gladchuk IZ, Salekh OS. Prediction of uterine myoma growth rate: what's new? (Literature review). *J Educ Health Sport*. 2024;52:254-66. doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.52.111>
91. Gomez E, Nguyen MT, Fursevich D, Macura K, Gupta A. MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(5):2146-55. doi: 10.1007/s00261-020-02882-z
92. Greenberg MV, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(10):590-607. doi: 10.1038/s41580-019-0159-6
93. Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommoss S, Andress J, Weiss M, et al. Uterine Fibroids - Current Trends and Strategies. *Surg Technol Int*. 2019;34:257-63. PMID: 30888674
94. Gursel T, Biri A, Kaya Z, Sivashoglu S, Albayrak M. The frequency of menorrhagia and bleeding disorders in university students. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(5):467-74. doi: 10.3109/08880018.2014.886316
95. Harmon QE, Brasky TM. Risk factors for uterine fibroids: time to build on what we have learned. *Fertil Steril*. 2020;114(4):755-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.059
96. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol*. 2017;186(10):1140-8. doi: 10.1093/aje/kwx062
97. Huang D, Xue H, Shao W, Wang X, Liao H, Ye Y. Inhibiting effect of miR-29 on proliferation and migration of uterine leiomyoma via the STAT3 signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(3):1307-20. doi: 10.18632/aging.203873
98. Hunsche E, Rakov V, Scippa K, Witherspoon B, McKain L. The Burden of Uterine Fibroids from the Perspective of US Women Participating in Open-

- Ended Interviews. *Womens Health Rep* (New Rochelle). 2022;3(1):286-96. doi: 10.1089/whr.2021.0086
99. Husmann D, Gozani O. Histone lysine methyltransferases in biology and disease. *Nat Struct Mol Biol*. 2019;26(10):880-9. doi: 10.1038/s41594-019-0298-7
 100. Idowu BM, Ibitoye BO. Doppler sonography of perifibroid and intrafibroid arteries of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(3):395-403. doi: 10.5468/ogs.2018.61.3.395
 101. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective Progesterone Receptor Modulators-Mechanisms and Therapeutic Utility. *Endocr Rev*. 2020;41(5):bnaa012. doi: 10.1210/endrev/bnaa012
 102. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85. doi: 10.1093/humupd/dmx032
 103. Ivanova Y, Dimitrov D, Dimitrova K, Shanker A, Yordanov A. The use of ultrasound guided high intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of uterine fibroid: An overview. *Wiad Lek*. 2022;75(2):545-50.
 104. Iwahashi N, Mabuchi Y, Shiro M, Yagi S, Minami S, Ino K. Large uterine pyomyoma in a perimenopausal female: A case report and review of 50 reported cases in the literature. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(5):527-31. doi: 10.3892/mco.2016.1005
 105. JASP Software [Internet]. [cited 2025 Sep 9]. Available from: <https://jasp-stats.org>
 106. Jeong M, Sun D, Luo M, Huang Y, Challen GA, Rodriguez B, et al. Large conserved domains of low DNA methylation maintained by Dnmt3a. *Nature genetics*. 2014;46(1):17-23. doi: 10.1038/ng.2836
 107. Jokinen V, Mehine M, Reinikka S, Khamaiseh S, Ahvenainen T, Äyräväinen A, et al. 3'RNA and whole-genome sequencing of archival uterine leiomyomas reveal a tumor subtype with chromosomal rearrangements

- affecting either HMGA2, HMGA1, or PLAG1. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023; 62(1):27-38. doi:10.1002/gcc.23088
- 108.Jondal DE, Wang J, Chen J, Gorny KR, Felmlee J, Hesly G, et al. Uterine fibroids: correlations between MRI appearance and stiffness via magnetic resonance elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(6):1456-63. doi: 10.1007/s00261-017-1314-1
 - 109.Juganavar A, Joshi KS. Chronic Pelvic Pain: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30691. doi: 10.7759/cureus.30691
 - 110.Juhasz-Böss I, Gabriel L, Bohle RM, Horn LC, Solomayer EF, Breitbach GP. Uterine Leiomyosarcoma. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):680-686. doi: 10.1159/000494299
 - 111.Karacharova IY, Kozarenko TM, Flakseberg MA, Kornatska AG, Kondratiuk VK, Nikitina IM. Interdisciplinary interaction in maintaining the reproductive health in women with uterine leiomyoma. *Wiad Lek*. 2021;74(5):1152-7.
 - 112.Kathopoulos N, Kypriotis K, Diakosavvas M, Chatzipapas I, Zacharakis D, Grigoriadis T, et al. Large myoma receiving multiple collateral primary parasitic blood supply. *Clin Case Rep*. 2022;10(6):e05945. doi: 10.1002/ccr3.5945
 - 113.Katz TA, Yang Q, Treviño LS, Walker CL, Al-Hendy A. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016;106(4):967-77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.023
 - 114.Khadka S, Lukas B, Sun CX, Muralimanoharan S, Shanmugasundaram K, Khosh A, et al. Mediator kinase inhibition drives myometrial stem cell differentiation and the uterine fibroid phenotype through super-enhancer reprogramming. *J Mol Med (Berl)*. 2025 Mar;103(3):311-26. doi: 10.1007/s00109-025-02517-0
 - 115.Kim M, Kang D, Kwon MY, Lee HJ, Kim MJ. MicroRNAs as potential indicators of the development and progression of uterine leiomyoma. *Plos one*. 2022;17(5):e0268793. doi: 10.1371/journal.pone.0268793

- 116.Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, El Sabeh M, Borahay MA. Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders. *Reproduction*. 2021;162(2):R1-R18. doi: 10.1530/REP-21-0087
- 117.Knudsen NI, Wernecke KD, Kentenich H, David M. Comparison of Clinical Symptoms of Assumed vs. Actual Uterine Fibroids - Symptoms Described by Patients and Ultrasound Findings. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(3):316-23. doi: 10.1055/a-0991-0105
- 118.Kosei NV. Uterine myoma: etiology and morphogenesis. *Репродуктивна Ендокринологія*. 2018;(2):23-32. doi:http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.40.23-32
- 119.Kuisma H, Bramante S, Rajamäki K, Sipilä LJ, Kaasinen E, Kaukomaa J, et al. Parity associates with chromosomal damage in uterine leiomyomas. *Nat Commun*. 2021;12(1):5448. doi: 10.1038/s41467-021-25806-x
- 120.Kumari S, Yadav G, Kaushik B, Kumar A, Phulware R., Singh A, et al. Histopathological Spectrum of Leiomyoma of the Uterus with an Emphasis on Pathological Technique to Avoid the Misdiagnosis: A Single Tertiary Centre Experience. *J Med Evid*. 2023;4(3):225-20. doi: 10.4103/JME.JME_151_22
- 121.Kurban LAS, Metwally H, Abdullah M, Kerban A, Oulhaj A, Alkoteesh JA. Uterine Artery Embolization of Uterine Leiomyomas: Predictive MRI Features of Volumetric Response. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(4):967-74. doi: 10.2214/AJR.20.22906
- 122.Kwas K, Nowakowska A, Fornalczyk A, Krzycka M, Nowak A, Wilczyński J, et al. Impact of Contraception on Uterine Fibroids. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):717. doi: 10.3390/medicina57070717
- 123.Ladke AB, Palaskar PA, Bhivsane VR. Parasitic Fibroid: Complication of Post-Laparoscopic Morcellation. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(2):207-9. doi: 10.1007/s13224-020-01307-7
- 124.Laganà AS, Vergara D, Favilli A, La Rosa VL, Tinelli A, Gerli S, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over

- a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):855-67. doi: 10.1007/s00404-017-4515-5
- 125.Langton CR, Harmon QE, Upson K, Baird DD. Soy-Based Infant Formula Feeding and Uterine Fibroid Development in a Prospective Ultrasound Study of Black/African-American Women. *Environ Health Perspect.* 2023;131(1):17006. doi: 10.1289/EHP11089
 - 126.Larraín D, Prado J. New Insights into Molecular Pathogenesis of Uterine Fibroids: From the Lab to a Clinician-Friendly Review [Internet]. *Soft Tissue Sarcoma and Leiomyoma - Diagnosis, Management, and New Perspectives.* IntechOpen; 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1002969>
 - 127.Lasmar RB, Lasmar BP, Moawad NS. HYsteroscopic myomectomy. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(11):1627. doi: 10.3390/medicina58111627
 - 128.Laughlin-Tommaso SK, Fuchs EL, Wellons MF, Lewis CE, Calderon-Margalit R, Stewart EA, et al. Uterine Fibroids and the Risk of Cardiovascular Disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adult Women's Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(1):46-52. doi: 10.1089/jwh.2018.7122
 - 129.Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Hopkins MR, Brandt KR, Zhu Y, Stewart EA. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;139(2):143-8. doi: 10.1002/ijgo.12266
 - 130.Li H, Hu Z, Fan Y, Hao Y. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):345. doi: 10.1186/s12884-024-06545-5
 - 131.Li Q, Zhong J, Yi D, Deng G, Liu Z, Wang W. Assessing the risk of rapid fibroid growth in patients with asymptomatic solitary uterine myoma using a multivariate prediction model. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):370. doi: 10.21037/atm-20-4559

- 132.Li Y, Qiang W, Griffin BB, Gao T, Chakravarti D, Bulun S, et al. HMGA2-mediated tumorigenesis through angiogenesis in leiomyoma. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1085-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.036
- 133.Li Y, Ran R, Guan Y, Zhu X, Kang S. Aberrant Methylation of the E-Cadherin Gene Promoter Region in the Endometrium of Women With Uterine Fibroids. *Reprod Sci*. 2016;23(8):1096-102. doi: 10.1177/1933719116630415
- 134.Liu J, Yu L, Castro L, Yan Y, Sifre MI, Bortner CD, et al. A nongenomic mechanism for "metalloestrogenic" effects of cadmium in human uterine leiomyoma cells through G protein-coupled estrogen receptor. *Arch Toxicol*. 2019 Oct;93(10):2773-85. doi: 10.1007/s00204-019-02544-0
- 135.Locke J, Guanzon D, Ma C, Liew YJ, Duesing KR, Fung KY, et al. DNA methylation cancer biomarkers: translation to the clinic. *Front Genet*. 2019;(10):1150. doi: 10.3389/fgene.2019.01150
- 136.Loddo A, Djokovic D, Drizi A, De Vree BP, Sedrati A, van Herendael BJ. Hysteroscopic myomectomy: The guidelines of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;268:121-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.434
- 137.Logan M, Hawkins SM. Role of microRNAs in cancers of the female reproductive tract: insights from recent clinical and experimental discovery studies. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128(3):153-80. doi: 10.1042/CS20140087
- 138.Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483
- 139.MacLean JA 2nd, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022;11(4):647. doi: 10.3390/cells11040647 (64)
- 140.Maekawa R, Sato S, Tamehisa T, Sakai T, Kajimura T, Sueoka K, et al. Different DNA methylome, transcriptome and histological features in uterine fibroids with and without MED12 mutations. *Sci Rep*. 2022;12(1):8912. doi: 10.1038/s41598-022-12899-7

141. Mahalingam M, Hu M, Schointuch M, Szychowski JM, Harper L, Owen J, et al. Uterine myomas: effect of prior myomectomy on pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8492-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1984424
142. Makker A, Goel MM, Mahdi AA, Bhatia V, Das V, Agarwal A, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling & its regulator tumour suppressor genes *PTEN* & *LKB1* in human uterine leiomyomas. *Indian J Med Res.* 2016;143 (Supplement):S112-9. doi: 10.4103/0971-5916.191808
143. Makker A, Goel MM, Nigam D, Mahdi AA, Das V, Agarwal A, et al. Aberrant Akt Activation During Implantation Window in Infertile Women With Intramural Uterine Fibroids. *Reprod Sci.* 2018;25(8):1243-53. doi: 10.1177/1933719117737844
144. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. ACOG Guideline. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. Practice Bulletin [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 9];228. Aviable from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas>
145. Marsh EE, Steinberg ML, Parker JB, Wu J, Chakravarti D, Bulun SE. Decreased expression of microRNA-29 family in leiomyoma contributes to increased major fibrillar collagen production. *Fertil Steril.* 2016;106(3):766-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.001
146. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med.* 2017;35(2):181-9. doi: 10.1055/s-0037-1599090
147. Mekiňová L, Jeřeta M, Crha I, Crha K, Vodička J, Hudeček R, et al. Selected pathological conditions affecting endometrial receptivity. *Ceska Gynekol.* 2022;87(6):416-22. doi: 10.48095/cccg2022416
148. Minsart AF, Ntoutoume Sima F, Vandenhoute K, Jani J, Van Pachterbeke C. Does three-dimensional power Doppler ultrasound predict histopathological findings of uterine fibroids? A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):714-20. doi: 10.1002/uog.11155

149. Moshesh M, Olshan AF, Saldana T, Baird D. Examining the relationship between uterine fibroids and dyspareunia among premenopausal women in the United States. *J Sex Med.* 2014;11(3):800-8. doi: 10.1111/jsm.12425
150. Motamedfar A, Gharibvand MM, Tamiz S. Impact of grayscale and Doppler ultrasound characteristics on reducing the size of tumors in the treatment of uterine fibroids by uterine artery embolization. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019;23(1):32-6. doi: 10.5114/wo.2019.84111
151. Müller WEG, Wang S, Neufurth M, Kokkinopoulou M, Feng Q, Schröder HC, et al. Polyphosphate as a donor of high-energy phosphate for the synthesis of ADP and ATP. *J Cell Sci.* 2017 Aug 15;130(16):2747-56. doi: 10.1242/jcs.204941
152. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666
153. Muralimanoharan S, Shamby R, Stansbury N, Schenken R, de la Pena Avalos B, Javanmardi S, et al. Aberrant R-loop-induced replication stress in MED12-mutant uterine fibroids. *Sci Rep.* 2022;12(1):6169. doi: 10.1038/s41598-022-10188-x
154. Ni J, Ma Y, Qiu J. MiR-499a-5p Promotes the Proliferation and Migration of Uterine Leiomyoma Cells by Activating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Int J Womens Health.* 2025;17:2245-53 <https://doi.org/10.2147/IJWH.S533729>
155. Nieuwenhuis LL, Hehenkamp WJK, Brölmann HAM, Huirne JAF. 3D power Doppler in uterine fibroids; influence of gain, cardiac cycle and off-line measurement techniques. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(1):103-9. doi: 10.1080/01443615.2017.1330323
156. Nieuwenhuis LL, Keizer AL, Stoelinga B, Twisk J, Hehenkamp W, Brölmann H, et al. Fibroid vascularisation assessed with three-dimensional power Doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study. *BJOG.* 2018;125(5):577-84. doi: 10.1111/1471-0528.14608

- 157.Pai AH, Yen CF, Lin SL. Parasitic Leiomyoma. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2020;9(2):108-9. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_35_20
- 158.Pakiz M, Potocnik U, But I. Solitary and multiple uterine leiomyomas among Caucasian women: two different disorders? *Fertil Steril.* 2010;94(6):2291-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.072
- 159.Pakrashi T. New hysteroscopic techniques for submucosal uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(4):308-13. doi: 10.1097/GCO.0000000000000076
- 160.Pandit U, Singh M, Ranjan R. Assessment of Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancy Complicated by Fibroid Uterus. *Cureus.* 2022;14(2):e22052. doi: 10.7759/cureus.22052
- 161.Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017
- 162.Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
- 163.Idowu BM, Ibitoye BO. Doppler sonography of perifibroid and intrafibroid arteries of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(3):395-403. doi: 10.5468/ogs.2018.61.3.395
- 164.Peng Y, Cheng J, Zang C, Chen X, Wang J. Comparison of Laparoscopic Myomectomy with and without Uterine Artery Occlusion in Treatment of Symptomatic Multiple Myomas. *Int J Gen Med.* 2021;14:1719-25. doi: 10.2147/IJGM.S310864
- 165.2E86.0 Leiomyoma of uterus. [Internet]. [cited 2025 Sep 9]. Available from: <https://www.findacode.com/icd-11/code-455734276.html>
- 166.Qiang W, Liu Z, Serna VA, Druschitz SA, Liu Y, Espona-Fiedler M, et al. Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2014;155(3):663-9. doi: 10.1210/en.2013-1763

- 167.Quang MT, Le KM, Nguyen TT, Nguyen TV, Tran TQ, Thieu HH, et al. MicroRNA-21 and the role of anti-apoptosis in human Cancers. *Pharmacophore*. 2020;11(3):78-81.
- 168.Ramaiyer MS, Saad E, Kurt I, Borahay MA. Genetic Mechanisms Driving Uterine Leiomyoma Pathobiology, Epidemiology, and Treatment. *Genes (Basel)*. 2024;15(5):558. doi: 10.3390/genes15050558
- 169.Ramdass MJ, Rambocas N, Hosein Y, Thomas D, Barrow M, Ramdass MJ, et al. Parasitic Uterine Leiomyoma with Arteriovenous Malformation, Portal Hypertension, and Cardiac Failure. *J Obstet Gynaecol Can*. 2023;45(5):295-6. doi: 10.1016/j.jogc.2021.08.012
- 170.Rice J, Roberts H, Rai SN, Galandiuk S. Housekeeping genes for studies of plasma microRNA: A need for more precise standardization. *Surgery*. 2015;158(5):1345-51. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.025
- 171.Salekh OS. The role of dopplerometry in the assessment of local hemodynamics in patients with uterine fibroids. *Одеський медичний журнал*. 2025;193(2):27-30. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-4>
- 172.Sant'Anna GDS, Brum IS, Branchini G, Pizzolato LS, Capp E, Corleta HVE. (2017). Ovarian steroid hormones modulate the expression of progesterone receptors and histone acetylation patterns in uterine leiomyoma cells. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(8):629-33. doi: 10.1080/09513590.2017.1301924
- 173.Sato S, Maekawa R, Yamagata Y, Tamura I, Lee L, Okada M, et al. Identification of uterine leiomyoma-specific marker genes based on DNA methylation and their clinical application. *Sci Rep*. 2016;6:30652. doi: 10.1038/srep30652
- 174.Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(5):285-9. doi: 10.1016/j.jpag.2013.06.003
- 175.Simon A, Robinson F, Anzivino A, Boyer M, Hendricks-Wenger A, Guilliams D, et al. Histotripsy for the Treatment of Uterine Leiomyomas: A

- Feasibility Study in Ex Vivo Uterine Fibroids. *Ultrasound Med Biol.* 2022;48(8):1652-62. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.04.214
- 176.Sparić R, Andjić M, Babović I, Nejković L, Mitrović M, Štulić J, et al. Molecular Insights in Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9728. doi: 10.3390/ijms23179728
- 177.Stoll S, Wang C, Qiu H. DNA methylation and histone modification in hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1174. doi: 10.3390/ijms19041174
- 178.Suzuki HI. Roles of MicroRNAs in Disease Biology. *JMAJ.* 2023;6(2):104-13. doi: 10.31662/jmaj.2023-0009
- 179.Szpera-Goździewicz A, Gruca-Stryjak K, Bręborowicz GH, Ropacka-Lesiak M. Uterine arteriovenous malformation - diagnosis and management. *Ginekol Pol.* 2018;89(5):276-9. doi: 10.5603/GP.a2018.0047
- 180.Taggar A, Grow D. We created uterine imperfection, but when do we need to fix it? *Fertil Steril.* 2023;119(3):442-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.006
- 181.Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim YJ, Lee JG, Jeong DW, et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5325. doi: 10.1097/MD.00000000000005325
- 182.Tinelli A, Catherino WH, Gargiulo AR, Hurst BS, Mynbaev OA, Vergara D, et al. Uterine Fibroids: From Molecular Oncology to Reproduction. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6284875. doi: 10.1155/2018/6284875
- 183.Tinelli A, Sparic R, Kadija S, Babovic I, Tinelli R, Mynbaev OA, et al. Myomas: anatomy and related issues. *Minerva Ginecol.* 2016;68(3):261-73.
- 184.Torkzaban M, Machado P, Gupta I, Hai Y, Forsberg F. Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Non-surgical Treatments of Uterine Fibroids: A Systematic Review. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(1):3-18. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.09.016
- 185.Uimari O, Subramaniam KS, Vollenhoven B, Tapmeier TT. Uterine Fibroids (Leiomyomata) and Heavy Menstrual Bleeding. *Front Reprod Health.* 2022;4:818243. doi: 10.3389/frph.2022.818243

- 186.Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A, Yang Q. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2020;27(2):238-42. doi: 10.1097/GME.0000000000001438
- 187.Valdes-Devesa V, Sanz-Rosa D, Thuissard-Vasallo IJ, Andreu-Vázquez C, Sainz de la Cuesta R. Xenoestrogen concentration in women with endometriosis or leiomyomas: A case-control study. *PLoS One*. 2024;19(6):e0304766. doi: 10.1371/journal.pone.0304766
- 188.Valentine LN, Bradley LD. Hysteroscopy for Abnormal Uterine Bleeding and Fibroids. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(2):231-44. doi: 10.1097/GRF.0000000000000287
189. Vecellio M, Wu H, Lu Q, Selmi C. The multifaceted functional role of DNA methylation in immune-mediated rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):459-76. doi: 10.1007/s10067-020-05255-5
- 190.Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, Rahmioglu N, Becker CM, Granne I, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *PLoS Med*. 2022;19(2):e1003679. doi: 10.1371/journal.pmed.1003679
- 191.Veropotvelyan PN, Bondarenko AA, Veropotvelyan NP. Women of reproductive age uterine fibroids. *Здоров'я жінки*. 2015;10(106):153-6. doi 10.15574/HW.2015.106.153
- 192.Vitale SG, Padula F, Gulino FA. Management of uterine fibroids in pregnancy: recent trends. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(6):432-7. doi: 10.1097/GCO.0000000000000220
- 193.Wallace K, Stewart EA, Wise LA, Nicholson WK, Parry JP, Zhang S, et al. Anxiety, Depression, and Quality of Life After Procedural Intervention for Uterine Fibroids. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022;31(3):415-24. doi: 10.1089/jwh.2020.8915
- 194.Wallace K, Zhang S, Thomas L, Stewart EA, Nicholson WK, Wegienka GR, et al. Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2020;113(3):618-26. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.028

195. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):736-40.
196. Wang A, Wang S, Owens CD, Vora JB, Diamond MP. Health Care Costs and Treatment Patterns Associated with Uterine Fibroids and Heavy Menstrual Bleeding: A Claims Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2022;31(6):856-63. doi: 10.1089/jwh.2020.8983
197. Wang C, Sun Y, Cong S, Zhang F. Insulin-like growth factor-1 promotes human uterine leiomyoma cells proliferation via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cells Tissues Organs.* 2023;212(2):194-202. doi: 10.1159/000525186
198. Wang Y, Zhang S, Li C, Li B, Ouyang L. Minimally invasive surgery for uterine fibroids. *Ginek Pol.* 2020;91(3):149-57. doi: 10.5603/GP.2020.0032
199. Warne RT. Paired Two-Sample t-Tests. In: *Statistics for the Social Sciences: A General Linear Model Approach.* Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 220-46.
200. Welker KM, Joyner D, Kam AW, Liebeskind DS, Saindane AM, Segovis C, et al. State of Practice: ASNR Statement on Gadolinium-Based Contrast Agent Use in Patients with Chronic Kidney Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2025;46(2):227-30. doi: 10.3174/ajnr.A8501
201. Włodarczyk M, Nowicka G, Ciebiera M, Ali M, Yang Q, Al-Hendy A. Epigenetic Regulation in Uterine Fibroids-The Role of Ten-Eleven Translocation Enzymes and Their Potential Therapeutic Application. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2720. doi: 10.3390/ijms23052720
202. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva: WHO; 1992. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
203. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435-3.

- 204.Xu F, Deng L, Zhang L, Hu H, Shi Q. The comparison of myomectomy, UAE and MRgFUS in the treatment of uterine fibroids: a meta analysis. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(2):24-9. doi: 10.1080/02656736.2021.1933216
- 205.Xu X, Kim JJ, Li Y, Xie J, Shao C, Wei JJ. Oxidative stress-induced miRNAs modulate AKT signaling and promote cellular senescence in uterine leiomyoma. *J Mol Med (Berl)*. 2018;96(10):1095-106. doi: 10.1007/s00109-018-1682-1
- 206.Yang E, Xue L, Li Z, Yi T. Lnc-AL445665.1-4 may be involved in the development of multiple uterine leiomyoma through interacting with miR-146b-5p. *BMC Cancer*. 2019;19(1):709. doi: 10.1186/s12885-019-5775-1
- 207.Yang F, Chen Y. Urinary phytoestrogens and the risk of uterine leiomyomata in US women. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):261. doi: 10.1186/s12905-023-02381-5
- 208.Yang Q, Al-Hendy A. Update on the Role and Regulatory Mechanism of Extracellular Matrix in the Pathogenesis of Uterine Fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5778. <https://doi.org/10.3390/ijms24065778>
- 209.Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/endrev/bnab039
- 210.Yang Q, Mas A, Diamond MP, Al-Hendy A. The Mechanism and Function of Epigenetics in Uterine Leiomyoma Development. *Reprod Sci*. 2016;23(2):163-75. doi: 10.1177/1933719115584449
- 211.Yang Y, Zhang M, Wang Y. The roles of histone modifications in tumorigenesis and associated inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Cent*. 2022;2(4):277-290. doi: 10.1016/j.jncc.2022.09.002
- 212.Yin FL, Huang HX, Zhang M, Xia XK, Xu H, Liu T, et al. Clinical analysis of uterine torsion and fibroids in full-term pregnancy: A case report and review of the literature. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520920404. doi: 10.1177/0300060520920404

- 213.Yuk JS, Kim JM. Uterine fibroids increase the risk of thyroid goiter and thyroid nodules. *Sci Rep.* 2022;12(1):6620. doi: 10.1038/s41598-022-10625-x
- 214.Zanolli NC, Bishop KC, Kuller JA, Price TM, Harris BS. Fibroids and Fertility: A Comparison of Myomectomy and Uterine Artery Embolization on Fertility and Reproductive Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2022 Aug;77(8):485-94. doi: 10.1097/OGX.0000000000001052
- 215.Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001

ДОДАТОК А

ФОРМА ПЕРВИННОЇ ОБЛІКОВОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ № 003-6/о

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України

14 лютого 2012 року № 110

(у редакції наказу

Міністерства охорони здоров'я України
від 09 грудня 2020 року № 2837)

ФОРМА

первинної облікової документації № 003-6/о

«Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики,
лікування та на проведення операції та знеболення
на присутність або участь учасників освітнього процесу»

Найменування міністерства, іншого органу виконавчої влади, підприємства, установи, організації, до сфери управління якого (якої) належить заклад охорони здоров'я Найменування та місцезнаходження (повна поштова адреса) закладу охорони здоров'я, де заповнюється форма Код за ЄДРПОУ	МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ Форма первинної облікової документації № 003-6/о ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України _____ 20__ року № _____ за погодженням з Держстатом
1. ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА НА ПРОВЕДЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА НА ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАЦІЇ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ Я, _____, одержав(ла) у _____ (найменування закладу охорони здоров'я) інформацію про характер мого (моєї дитини) захворювання, особливості його перебігу, діагностики та лікування. Я ознайомлений(а) з планом обстеження і лікування. Отримав(ла) в повному обсязі роз'яснення про характер, мету, орієнтовну тривалість діагностично-лікувального процесу та про можливі несприятливі наслідки під час його проведення, про необхідність дотримання визначеного лікарем режиму в процесі лікування. Зобов'язуюсь негайно повідомляти лікуючого лікаря про будь-яке погіршення самопочуття (стану здоров'я дитини). Я поінформований(а), що недотримання рекомендацій лікуючого лікаря, режиму прийому призначених препаратів, безконтрольне самолікування можуть ускладнити лікувальний процес та негативно позначитися на стані здоров'я.	

Продовження форми № 003-6/о

Мені надали в доступній формі інформацію про ймовірний перебіг захворювання і наслідки у разі відмови від лікування.

Я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять, стосовно стану здоров'я, перебігу захворювання і лікування та одержав(ла) на них відповіді.

Інформацію надав лікар _____ «__» _____ 20__ року _____

(підпис) _____ (П. І. Б. _____ (дата) _____
(за наявності))

Я, _____, згодний(а) із запропонованим планом лікування _____

_____ «__» _____ 20__ року _____

(підпис пацієнта (законного представника)) _____ (дата)

1.1. ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА НА ОПЕРАЦІЮ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ

Я підтверджую, що отримав(ла) зрозумілу для мене інформацію про характер виявленого у мене (у моєї дитини) захворювання, яке потребує лікування шляхом здійснення оперативного втручання.

Я отримав(ла) інформацію про _____ у мене (у моєї дитини)

(наявність/відсутність)

супутніх захворювань _____, які можуть впливати на перебіг операції та післяопераційного періоду. Я отримав(ла) пояснення про можливі варіанти хірургічного лікування та про те, що операція буде виконуватись за

показаннями.

(відносними/абсолютними)

У процесі обговорення з лікуючим лікарем ми дійшли висновку, що найбільш оптимальним методом хірургічного втручання може бути операція в обсязі:

_____ ,

виконання якої планується під знеболенням (необхідне позначити знаком «√» або «+»):

- інфільтраційною регіонарною анестезією ☐
- внутрішньовенною анестезією ☐
- загальною анестезією з міорелаксацією т- штучною вентиляцією легень ☐
- регіонарною (спинномозковою/епідуральною) анестезією ☐
- комбінованою анестезією (загальною + регіональною). ☐

Я усвідомлюю, що операція та знеболення - це складні медичні втручання, під час виконання яких можуть виникнути непередбачувані обставини, внаслідок яких може бути змінено хід операції та знеболення, на що я надаю згоду. У виняткових випадках кінцевий клінічний діагноз та обсяг необхідних медичних послуг можуть бути визначені під час

Продовження форми № 003-6/о

операції. Крім того, я розумію, що під час операції може виникнути потреба в переливанні крові, на що я _____ згоду.

(даю / не даю)

Інформацію надав лікар, який
лікує або буде оперувати
мене (мою дитину)
року _____

« ____ » _____ 20 ____

лікаря)
(за наявності))

(П. І. Б. лікаря

(підпис

Інформацію довів лікар-
анестезіолог
року _____

« ____ » _____ 20 ____

лікаря)
(за наявності))

(П. І. Б. лікаря

(підпис

Підтверджую, що я мав(ла) можливість поставити всі питання стосовно операції і знеболення, які мені (моїй дитині) запропоновано, та можливі їх наслідки. У мене немає недовіри щодо інформації, яку я отримав(ла), та мені були надані можливість і час на обміркування.

згоду на операцію і доручаю виконати її

_____ лікарю _____,

(даю / не даю)

(П. І. Б. лікаря (за наявності))

_____ а знеболення _____, що
підтверджую

(П. І. Б. лікаря (за наявності))

своїм підписом.

_____ « ____ » _____ 20 ____

року

(підпис пацієнта (законного представника))

(дата)

Копію інформованої згоди отримав: пацієнт (законний представник)

2. ІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА НА ПРИСУТНІСТЬ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ, ОПЕРАЦІЇ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ І НА УЧАСТЬ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ У ПРОВЕДЕННІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ, ОПЕРАЦІЇ ТА ЗНЕБОЛЕННЯ

Я підтверджую, що отримав(ла) зрозумілу для мене інформацію про те, що діагностика, лікування, операція та знеболення мені (моїй дитині) можуть проводитися за присутністю здобувачів освіти у сфері охорони здоров'я, які проходять підготовку на клінічній кафедрі, що розміщена на базі закладу охорони здоров'я (далі — здобувачі освіти)

Також я підтверджую, що отримав(ла) зрозумілу для мене інформацію про те, що діагностика, лікування, операція та знеболення мені (моїй дитині) можуть проводитися науково-педагогічними працівниками або за участі науково-педагогічних працівників, які працюють на клінічній кафедрі, що розміщена на базі закладу охорони здоров'я, і які відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам, затвердженим Міністерством охорони здоров'я України, отримали погодження керівника закладу охорони здоров'я на надання медичної допомоги (далі — працівники клінічної кафедри)

Продовження форми № 003-6/о

Інформацію надав завідувач структурного підрозділу закладу охорони здоров'я _____ «__» _____ 20__ року _____	
лікаря) (за наявності))	(П. І. Б. лікаря (підпис
Підтверджую, що я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять стосовно присутності здобувачів освіти при проведенні мені (моїй дитині) діагностики, лікування, операції та знеболення. У мене немає недовіри щодо інформації, яку я отримав(ла), та мені були надані можливість і час на обміркування. згоду на присутність здобувачів освіти при проведенні мені _____ (моїй дитині) діагностики, лікування, операції та знеболення, що (даю / не даю) підтверджую своїм підписом _____ «__» _____ 20__ року (підпис пацієнта (законного представника))	
Підтверджую, що я мав(ла) можливість задавати будь-які питання, які мене цікавлять стосовно участі працівників клінічної кафедри у проведенні мені (моїй дитині) діагностики, лікування, операції та знеболення. У мене немає недовіри щодо інформації, яку я отримав(ла), та мені були надані можливість і час на обміркування. згоду на участь працівників клінічної кафедри _____ (П. І. Б. (за наявності)) у проведенні мені (моїй дитині) діагностики, лікування, операції _____ та знеболення, що (даю / не даю) підтверджую своїм підписом _____ «__» _____ 20__ року (підпис пацієнта (законного представника))	
Копію інформованої згоди отримав: пацієнт (законний представник)	

**В.о. генерального директора
 Директорату медичних кадрів,
 освіти і науки**

Тетяна ОРАБІНА

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Салех ОС, Железов ДМ, Гладчук ІЗ, Волянська АГ. Тераностика лейоміоми матки: сьогодення та майбутнє. Репродуктивна ендокринологія. 2023;69(4):95-103. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.95-103>. (СКОПУС) *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
2. Gladchuk IZ, Salekh OS. Clinical observation of benign metastatic leiomyoma. Klinichna khirurgiia. 2022;89(11-12):61-3. doi: 10.26779/2522-1396.2022.11-12.61 *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
3. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Салех ОС. Зв'язок експресії мікроРНК-29В та -146А з клінікопатологічними характеристиками хворих на міому матки. Одеський медичний журнал. 2023;183(2):26-30. doi: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2023-2-4> *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
4. Salekh OS. The role of dopplerometry in the assessment of local hemodynamics in patients with uterine fibroids. Одеський медичний журнал. 2025;193(2):27-30. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-4> *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
5. Gladchuk IZ, Salekh OS. Prediction of uterine myoma growth rate: what's new? (Literature review). J Educ Health Sport. 2024;52:254-66. doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.52.111> *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Салех ОС, Онищенко ЮВ. Можливості використання ультразвукової доплерометрії в прогнозуванні клініко-патогенетичних варіантів росту міоми матки. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 110-річчю з дня народження І. В. Савицького; 2021 квіт. 22-23; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2021. с. 111-2. *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).*

2. Гладчук ІЗ, Салех ОС. Пошук можливої кореляції між епігенетичними та доплерометричними показниками у пацієнток з міомою матки репродуктивного віку. В: Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії. Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 листоп. 24-25; Івано-Франківськ, Яремче, Україна. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2022 *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).*

3. Салех ОС. Клінічний випадок: дороякісна метастазуюча лейоміома матки. Варіант казуїстики? В: Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії. Матеріали пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2022 жовт. 27-28; Київ, Україна. URL.: <https://aagu.online/tpost/160zmazgo1-klchnii-vipadok-dobroyaksna-metastazuyu>

4. «Кореляція епігенетичних та доплерометричних показників у пацієнток з міомою матки репродуктивного віку», Салех О.С., Гладчук І.З., Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок», м. Київ,

Україна, 24 листопада 2022 р. *(Здобувачкою проведено літературний пошук, написано та підготовлено матеріали презентації, виступ на конференції).*

5. «Доброякісна метастазуюча лейоміома. Клінічний випадок» Салех О.С., Гладчук І.З., Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок», м. Київ, Україна, 21 квітня 2023 р. *(Здобувачкою проведено літературний пошук, написано та підготовлено матеріали презентації, виступ на конференції).*

6. «Епігенетична регуляція клітинної проліферації у хворих на міому матки» Салех О.С., Гладчук І.З., II-а міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора О.О. Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі «4П» концепції системи охорони здоров'я», м. Одеса, Україна, 28-29 квітня 2023 р. *(Здобувачкою проведено літературний пошук, написано та підготовлено матеріали презентації, виступ на конференції).*

ДОДАТОК Д

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

Затверджую
Директор КНП «Пологовий будинок №5»
Одеської міської ради
Ігор Шпак

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування доплерометричних показників у веденні хворих з міомою матки, які корелюють з епігенетичними показниками у жінок фертильного віку, з метою прогнозування темпу росту міоми матки та вибору раціональної лікувальної тактики.
2. Ким запропоновано, установа, що розробила, її поштова адреса, ПІБ: кафедра акушерства та гінекології Одеський Національний Медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9
Розробники: д.мед.н., проф. Гладчук Ігор Зіновійович., аспірант Салех Олена Сергіївна
3. Джерело інформації: матеріали дисертаційної роботи О.С. Салех «Патогенетичне обґрунтування прогнозу розвитку міоми матки».
4. Місце впровадження: КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради; вул. Маршала Говорова, 28
5. Термін впровадження: з 31.01.2022 по 31.08.2023
6. Загальна кількість спостережень: 16 пацієнток
7. Ефективність впровадження: Застосування нововведення дозволило досягти покращення прогнозування темпу росту міоми матки у жінок фертильного віку на ранніх етапах патологічного процесу, що в свою чергу сприяє підвищенню ефективності лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає, рекомендовано для застосування в гінекологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Медичний директор
КНП «Пологовий будинок №5»
Одеської міської ради



Дмитро Железов

Директор КНП



Затверджую

Микола Турчин

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування доплерометричних показників у веденні хворих з міомою матки, які корелюють з епігенетичними показниками у жінок фертильного віку, з метою прогнозування темпу росту міоми матки та вибору раціональної лікувальної тактики.
2. Ким запропоновано, установа, що розробила, її поштова адреса, ПІБ: кафедра акушерства та гінекології Одеський Національний Медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9
Розробники: д. мед. н., проф. Гладчук Ігор Зіновійович., аспірант Салех Олена Сергіївна
3. Джерело інформації: матеріали дисертаційної роботи О.С. Салех «Патогенетичне обґрунтування прогнозу розвитку міоми матки».
4. Місце впровадження: КНП «Міська клінічна лікарня №11» Одеської міської ради, гінекологічне відділення, вул. Академіка Воробйова, 5
5. Термін впровадження: з 31.01.2022 по 31.08.2023
6. Загальна кількість спостережень: 22 пацієнтки
7. Ефективність впровадження: Застосування нововведення дозволило досягти покращення прогнозування темпу росту міоми матки у жінок фертильного віку на ранніх етапах патологічного процесу, що в свою чергу сприяє підвищенню ефективності лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає, рекомендовано для застосування в гінекологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічним відділенням
КНП «Міська клінічна лікарня №11»
Одеської міської ради

Леонід Товштейн



Затверджую
Директор Багатопрофільного
медичного центру ОНМедУ
Олег Подуст

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Застосування доплерометричних показників у веденні хворих з міомою матки, які корелюють з епігенетичними показниками у жінок фертильного віку, з метою прогнозування темпу росту міоми матки та вибору раціональної лікувальної тактики.
2. Ким запропоновано, установа, що розробила, її поштова адреса, ПІБ: кафедра акушерства та гінекології Одеський Національний Медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9
Розробники: д.мед.н., проф. Гладчук Ігор Зіновійович., аспірант Салех Олена Сергіївна
3. Джерело інформації: матеріали дисертаційної роботи О.С. Салех «Патогенетичне обґрунтування прогнозу розвитку міоми матки».
4. Місце впровадження: Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ, гінекологічне відділення, вул. Пастера, 9
5. Термін впровадження: з 31.01.2022 по 31.08.2023
6. Загальна кількість спостережень: 45 пацієнток
7. Ефективність впровадження: Застосування нововведення дозволило досягти покращення прогнозування темпу росту міоми матки у жінок фертильного віку на ранніх етапах патологічного процесу, що в свою чергу сприяє підвищенню ефективності лікування.
8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає, рекомендовано для застосування в гінекологічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічним відділенням
Багатопрофільного медичного
центру ОНМедУ

Олена Танцюра

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського
національного медичного
університету, академік
НАМН України, д.мед.н.
Професор
Валерій ЗАПОРОЖАН



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Застосування доплерометричних показників у веденні хворих з міомою матки, які корелюють з епігенетичними показниками у жінок фертильного віку, з метою прогнозування темпу росту міоми матки та вибору раціональної лікувальної тактики».
2. Заклад-розробник – Одеський національний медичний університет; м.Одеса, Валіховський провулок, 2.
3. Джерело інформації: матеріали дисертаційної роботи О.С. Салех «Клініко-патогенетичне обґрунтування прогнозу розвитку міоми матки»
4. Місце та термін впровадження: Впроваджено в педагогічний процес для студентів 5, 6 курсів медичного факультету (лекція: «Доброякісні пухлини органів жіночої статеві системи», практичне заняття «Доброякісні новоутворювання статевих органів жінки»).
5. Результати впровадження: Застосування нововведення дозволило досягти покращення прогнозування темпу росту міоми матки у жінок фертильного віку на ранніх етапах патологічного процесу, що в свою чергу сприяє підвищенню ефективності лікування.
6. Зауваження, пропозиції. Зауважень немає. Пропонується для впровадження в педагогічний процес для студентів 5,6 курсів медичного факультету, в програми післядипломної освіти лікарів-інтернів, сімейних лікарів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри акушерства і гінекології,
д.мед.н., професор

І.З.Гладчук