

ОПТИМІЗАЦІЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.40-46>

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

К.Д. ПЛАСКІЄВА

аспірантка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3021-4515

Ю.О. ДУБОССАРСЬКА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро
ORCID: 0000-0002-4040-227X

Г.А. ТОКАР

студентка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9430-7588

О.С. КОЗЛОВ

студент Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-1034-0909

Контакти:

Косей Наталія Василівна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483-80-87
Email: nataly.kosey@gmail.com

ВСТУП

Останніми роками зростає частота міоми матки (ММ) у жінок із репродуктивними планами, тож особливої актуальності набувають органозберігальні технології лікування цієї пухлини і насамперед – консервативна міомектомія [40]. Сучасний розвиток ендоскопічної цифрової апаратури та хірургічних технік сприяє збільшенню частоти проведення міомектомії лапароскопічним доступом, який має беззаперечні переваги у вигляді менш вираженого больового синдрому, коротшого періоду реабілітації та непрацездатності [40].

Водночас ММ часто поєднується з ожирінням і метаболічним синдромом (МС), що ускладнює можливість лапароскопічного доступу й зумовлює технічні труднощі для проведення хірургічного втручання.

Наявність ожиріння іноді не сприймається як захворювання ані пацієнтами, ані лікарями, тому цей стан не завжди отримує належну увагу. Однак надмірна вага та ожиріння є справжньою проблемою громадського здоров'я [41], оскільки є чинником ризику як акушерсько-гінекологічної, так і соматичної патології.

У крайньому своєму прояві ожиріння здебільшого супроводжується МС, який, відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF), характеризується щонайменше трьома з п'яти критеріїв [2]:

- збільшення окружності талії з пороговими її значеннями, що залежать від етнічного походження;
- рівень тригліцеридів ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) або лікування з приводу їхнього підвищеного рівня;
- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у чоловіків і < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у жінок або лікування низького рівня ЛПВЩ;
- систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск ≥ 85 мм рт. ст. або лікування артеріальної гіпертензії;
- рівень глюкози натще ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) або раніше діагностований цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Останніми роками дослідники з вивчення структури та функції жирової тканини отримують нові дані й на передній план виходять її характеристики не лише як ізоляційного елемента та засобу терморегуляції, а і як потужного ендокринного органу [31, 34].

Оскільки ММ займає величезну нішу серед доброякісних захворювань репродуктивної системи жінки (прогнозований кумулятивний рівень захворюваності у білих жінок до 50 років становить майже 70%), а темпи збільшення кількості жінок із надмірною масою тіла протягом останніх 10 років зростають, постає питання про взаємодію цих станів [3]. Крім того, у літературі наведено докази зв'язку саме МС із ризиком росту ММ. Зокрема, у дослідженні К.Н. Моон та ін. (2013) [28] було виявлено значно вищий індекс маси тіла (ІМТ), рівень артеріального тиску та тригліцеридів у пацієток із ММ порівняно з жінками без такої пухлини. Серед п'яти метаболічних компонентів ожиріння та гіпертригліцеридемія були значно вираженішими в пацієток із ММ порівняно з контрольною групою. Після коригування за віком значущість асоціації між ожирінням та ММ залишалася істотною (скоригований відносний ризик 1,48; $p = 0,039$). Отже, у жінок репродуктивного віку ММ асоціювалася з ожирінням, вищим артеріальним тиском і рівнем тригліцеридів порівняно з жінками без ММ [28].

А в дослідженні К. Sun та ін. (2019) типу випадок-контроль, яке оцінювало взаємозв'язок між вісцеральним ожирінням і ризиком розвитку ММ, показано, що обхват талії та зона вісцерального жиру у групі жінок із ММ були вищими, ніж у контрольній групі, тобто більшість пацієток з ММ мали центральне ожиріння. Автори дійшли висновку, що збільшення об'єму жирової тканини (особливо вісцеральної та жирової тканини стінки живота) підвищує ризик виникнення ММ. Тому співвідношення талії та стегон жінок у перименопаузі автори пропонують вважати індикатором для виявлення осіб із високим ризиком розвитку цієї пухлини [34].

Можна визначити декілька основних шляхів впливу ожиріння на формування та ріст ММ [1, 29, 31]:

- ароматизація андрогенів у жировій тканині та їх накопичення, що призводить до гіперестрогенії;
- зменшення продукції печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони, на тлі жирової дистрофії, що спричиняє високий рівень циркулювальних незв'язаних (активних) естрогенів;
- системне запалення в жировій тканині з утворенням прозапальних адипоцитокінів, збільшення концентрації активних форм кисню, що сприяє проліферації позаклітинного матриксу та інгібує апоптоз;
- формування інсулінорезистентності з посиленням синтезу інсуліноподібного чинника росту.

Між МС та ММ дійсно існує доведений багатьма дослідженнями зв'язок (рис. 1), і кожна ланка МС прямо чи опосередковано може стати чинником формування ММ [1, 28, 34–37]. Пацієнтки з артеріальною гіпертензією мали вищий ризик діагностування лейоміоми матки порівняно з нормотензивними жінками [35]. Цей ризик вищий серед жінок з уперше встановленим діагнозом артеріальної гіпертензії до 35 років. Остання може бути залучена до індукування травм гладенької мускулатури та запальних станів, які сприяють проліферації міоматозної тканини, можливо, шляхом дії трансформувального чинника росту β за механізмом, подібним до формування атеросклерозу [17, 36]. Існують статистичні дані, що жінки з ММ частіше хворіють на ЦД. У дослідженні Y.J. Tak et al. (2016) виявлена навіть кореляція між кількістю ММ та рівнем глюкози сироватки – жінки з трьома і більше міомами мали значно вищий рівень глюкози в плазмі натще, ніж жінки тільки з однією ММ [35]. Проте існують дані, що ЦД 2-го типу є протективним чинником проти ММ. Так, дослідження Baird та ін. (2009) [4] показало зворотну залежність між інсуліноподібним чинником росту 1 та інсуліном,

які підвищені при ЦД, і ММ, незважаючи на гіпотезу авторів, що передбачала позитивну кореляцію. Можливо, це свідчить про те, що судинні патології, спричинені ЦД, можуть перешкоджати формуванню ММ [4].

Виявлено вищий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та нижчий рівень ЛПВЩ у жінок з ММ [35]. Кількість міом позитивно корелює з рівнем тригліцеридів, але негативно – з рівнем ЛПВЩ. Так, за даними Uimari та ін. (2016), ризик ММ зростає з кожним збільшенням рівня ЛПНЩ, тригліцеридів та загального холестерину на 1 ммоль/л [38]. При цьому було показано, що ризик розвитку пухлини значно зростає зі збільшенням кількості чинників ризику МС [1, 35], а останній більш поширений серед жінок із множинними ММ.

Зважаючи на вищезгадане, можна припустити, що корекція метаболічних зрушень на тлі зменшення маси тіла у жінок з ожирінням може бути профілактичним заходом щодо запобігання рецидиву пухлини [21, 25, 31, 35, 39]. Ожиріння не лише потенціює формування та ріст ММ, а й значно ускладнює проведення оперативного лікування, адже товстий шар підшкірної жирової клітковини зменшує доступу для роботи довжину маніпуляторів, а вісцеральний жир ускладнює огляд та безпечний доступ до органів малого таза. У такий спосіб підвищується ризик конверсії в лапаротомію, що означає подовження тривалості операції, періоду післяопераційної реабілітації та збільшення потреби у знеболенні [20]. Однак, незважаючи на труднощі при виконанні міомектомії у жінок з ожирінням, органозберігальне лікування ММ має більш сприятливі наслідки, ніж радикальне. За даними обсерваційного дослідження Ініціативи з охорони здоров'я жінок (2005) [14], жінки з гістеректомією в анамнезі частіше страждають на ожиріння, ЦД, артеріальну

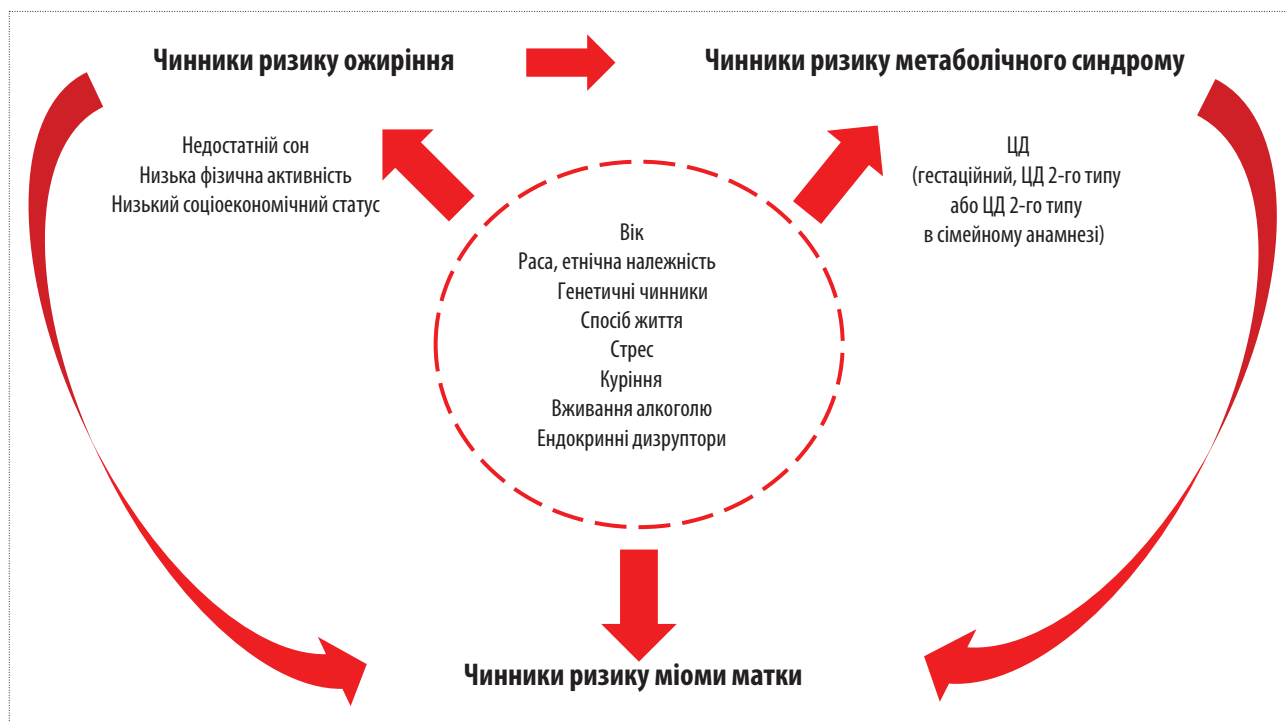


Рисунок 1. Взаємозв'язок чинників ризику ММ, ожиріння та МС

гіпертензію, гіперхолестеринемію, рідше займаються спортом, більше споживають насичених жирів, зазнають більшої кількості серцево-судинних подій – як смертельних, так і нефатальних.

Тому вважаємо за доцільне пацієнткам з ММ і ожирінням, яким показана консервативна міомектомія, пропонувати відтермінувати операцію з рекомендаціями корекції маси тіла, метаболічних та гематологічних параметрів.

Враховуючи доведену ефективність агоністів гонадотропного рилізінг-гормону (аГнРГ) у зменшенні розмірів та кровопостачання ММ [7, 8], на тлі яких зменшується крововтрата під час операції та покращуються умови її проведення, вважаємо доцільним індукування медикаментозної менопаузи шляхом призначення аГнРГ. Перевага відсутності менструацій перед операцією полягає в можливості підвищення показників червоної крові та рівня феритину, адже залізодефіцитна анемія часто супроводжує симптомну ММ з проявами у вигляді маткових кровотеч. Крім того, зменшення пухлини та профілактика її росту за цей період дає можливість тимчасово призупинити її збільшення і використати цей час на корекцію метаболічних параметрів, а менші розміри пухлини на тлі зниження інтенсивності її васкуляризації покращують технічні умови для проведення операції.

Як аГнРГ можна використовувати гозерелін 10,8 мг підшкірно.

З метою покращення метаболічних параметрів, окрім рекомендацій з модифікації способу життя, дієти та фізичної активності, рекомендуємо застосовувати комбінацію міоінозиту (MI) та D-хіро-інозиту (DXI) у співвідношенні 40:1 (препарат Інофолік комбі). Виконані раніше дослідження свідчать, що саме таке співвідношення MI:DXI виявляє оптимальний вплив на метаболічні параметри та процеси овуляції в яєчниках [9, 10].

Дослідження, проведені за останні 5 років, довели, що інозити чинять інсулінсенситизувальну дію, сприяють покращенню таких метаболічних параметрів, як рівень глюкози сироватки натще та показники глюкозотолерантного тесту (у вагітних жінок з ожирінням) [22], IMT [42], а за даними рандомізованого клінічного дослідження V. Soldat-Stanković et al. (2022), MI не поступався метформіну у впливі на IMT, склад тіла, метаболізм глюкози та інсуліну, а також рівень адипонектину у жінок із синдромом полікістозних яєчників [32].

Мета дослідження: вивчити переваги відтермінованої консервативної міомектомії з метою зменшення маси тіла і корекції гематологічних і метаболічних параметрів на тлі застосування аГнРГ та комбінації MI та DXI (препарат Інофолік комбі) у пацієнток з ожирінням і МС шляхом порівняння цієї методики з проведенням негайної операції на тлі ожиріння і МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2019–2022 рр. обстежено 72 пацієнтки з ММ, ожирінням та МС, яким була показана консервативна міомектомія. Враховуючи тягар супутньої патології та/або наявність анормальних маткових кровотеч, анемії, жінкам пропонували відтермінувати оперативне втручання з метою зниження маси тіла та покращення метаболічних і

гематологічних показників поряд зі зменшенням розмірів пухлини. Рекомендували передопераційну підготовку: введення аГнРГ (гозереліну 10,8 мг) підшкірно, спроба знизити масу тіла (ведення щоденника харчування, гіпокалорійна дієта й ходьба 10 тис. кроків на день) і корекція анемії [20, 32].

З метою корекції жирового обміну жінкам призначено Інофолік комбі по 1 капсулі двічі на добу протягом 3 місяців, що поєднує у складі MI та DXI у співвідношенні 40:1, має інсуліносенситизувальну дію та може сприяти зниженню IMT, зменшенню проявів інсулінорезистентності [10].

Під час консультування залежно від прихильності до виконання рекомендацій пацієнтки були розподілені на 2 групи:

- група 1 – комплаєнтні (31 жінка);
- група 2 – 42 жінки, які з різних причин (страх перед медикаментозною менопаузою, бажання виконати операцію терміново, небажання модифікувати спосіб життя та харчування, економічні причини тощо) не бажали дотримуватися рекомендацій щодо модифікації способу життя, призначення медикаментозної вищезгаданої терапії та відтермінування операції.

За наявності анемії пацієнткам обох груп призначали препарат заліза.

Усім пацієнткам було проведено обстеження: УЗД органів малого таза, загальний аналіз крові, ліпідограму й визначення індексу НОМА, вимірювання IMT, окружності талії та артеріального тиску.

Групи були порівнянні за середнім віком, IMT, об'ємом найбільшого міоматозного вузла та істотно не відрізнялися за показниками індексу НОМА і ліпідного профілю. Характеристики груп наведено в таблиці 1.

Пацієнткам групи 1 обстеження проводили двічі: при первинному консультуванні до лікування та за 3 місяці перед проведенням хірургічного втручання. Оперативне лікування ММ жінкам групи 2 виконували невдовзі після консультації, а жінкам групи 1 – за 3 місяці.

Дані аналізували за допомогою програми Microsoft Excel 2010 та статистичного пакета для соціальних наук (SPSS) версії 20 для Windows (SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс, США).

Розраховували середнє значення (M), похибку середньої арифметичної (m), відносні величини (%). Вірогідність відмінностей порівняльних показників оцінювали за допомогою критерію Стюдента (t). Для якісних змінних взаємозв'язок оцінювали за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та Фішера.

Дослідження було схвалене на засіданні лікарсько-експертної комісії (протокол засідання комісії з питань етики № 10 від 22.11.2019 р.).

Пацієнтки надали інформовану згоду перед проходженням обстеження та лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ

Після повторного оцінювання клінічних, інструментальних та лабораторних показників групи 1 виявилось, що, виконуючи рекомендації з модифікації способу життя на тлі застосування препарату Інофолік комбі, за 3 місяці пацієнтки в середньому втратили $7,3 \pm 1,4$ кг. Окружність талії також скоротилась – з $94,3 \pm 3,84$ до $90,25 \pm 3,33$ см ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Характеристики пацієнток перед початком лікування ММ

Параметри	Група 1 (n = 31)	Група 2 (n = 41)
Середній вік, роки	38 ± 3,34	36 ± 2,72
ІМТ, кг/м ²	33,1 ± 1,59	32,7 ± 6,13
Аномальні маткові кровотечі	n = 10	n = 16
Рівень гемоглобіну, г/л	101 ± 4,67	105 ± 3,35
Кількість ММ	1–5	
Об'єм найбільшого вузла, см ³	119,15 ± 5,72	111,18 ± 2,81
Індекс НОМА	3,8 ± 1,48	3,6 ± 1,79
Холестерин, ммоль/л	7,1 ± 1,07	6,9 ± 2,1
Окружність талії, см	94,3 ± 3,84	93,6 ± 2,62

На тлі зменшення маси тіла були зафіксовані позитивні зміни в показниках інсулінорезистентності та ліпідограми (табл. 2). Так, рівні холестерину та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) суттєво зменшились (з $7,1 \pm 1,07$ до $5,2 \pm 1,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) та $1,62 \pm 1,12$ до $0,28 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно), а також спостерігалася тенденція до нормалізації рівнів тригліцеридів, ЛПВЩ і ЛПНЩ. Індекс НОМА теж зазнав істотних змін завдяки заходам з корекції маси тіла – знизився з $3,8 \pm 1,48$ до $2,02 \pm 0,34$ ($p < 0,05$).

Позитивним фактом можна назвати суттєве зростання рівня гемоглобіну в групі 1, який становив $122,8 \pm 2,12$ г/л і значно ($p < 0,05$) перевищував відповідний показник до лікування ($101 \pm 4,67$ г/л на первинній консультації).

Розміри ММ за даними передопераційного УЗД теж змінилися: зменшення об'єму домінантного вузла становило в середньому 21,82% (у середньому об'єм найбільшої ММ до лікування сягав $119,15 \pm 5,72$ см³, після лікування – $93,15$ см³), що дозволило уникнути конверсії на лапаротомію в жінок першої групи.

Таблиця 2. Характеристики ліпідного й вуглеводного профілів і рівня гемоглобіну в жінок групи 1 (n = 31) до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування
Холестерин, ммоль/л	7,1 ± 1,07	5,2 ± 1,01*
Тригліцериди, ммоль/л	2,2 ± 0,6	1,9 ± 0,5
ЛПВЩ, ммоль/л	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,8
ЛПНЩ, ммоль/л	4,53 ± 0,7	3,84 ± 1,2
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,62 ± 1,12	0,28 ± 0,5*
Індекс НОМА	3,8 ± 1,48	2,02 ± 0,34*
Гемоглобін, г/л	101 ± 4,67	122,8 ± 2,12*

* різниця вірогідна відносно показника до лікування ($p < 0,05$)

Результати оперативного лікування були оцінені та порівняні в обох групах. У групі 1 середня тривалість операції становила $75 \pm 3,84$ хв, на відміну від групи 2, у якій на операцію в середньому витратили значно більше часу – $118 \pm 5,33$ хв ($p < 0,05$) (рис. 2). Лапаротомія в групі 1 не була виконана у жодної пацієнтки, а у групі 2 – у 9 осіб (21,95%) ($p < 0,05$). Привертає увагу суттєво менш виражений біль на другу

добу післяопераційного періоду, який за візуально-аналоговою шкалою в середньому становив у першій групі $3,4 \pm 2,15$ бала, а в другій – $5,1 \pm 3,4$ бала ($p < 0,05$) (рис. 3).

Тромбоемболічних ускладнень у пацієнток не спостерігалось, адже всім проводили профілактику ускладнень згідно з чинними керівництвами.

За 1 рік після операції 32% пацієнток групи 1 продовжували вести активний спосіб життя, 2 пацієнтки завагітніли, рецидивів ММ не зафіксовано. У групі 2 три жінки мали рецидив ММ, вагітностей не було.

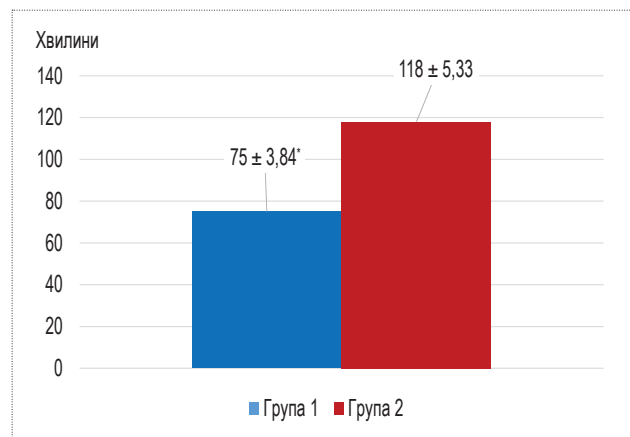


Рисунок 2. Тривалість оперативного втручання

* різниця вірогідна відносно групи 2 ($p < 0,05$)

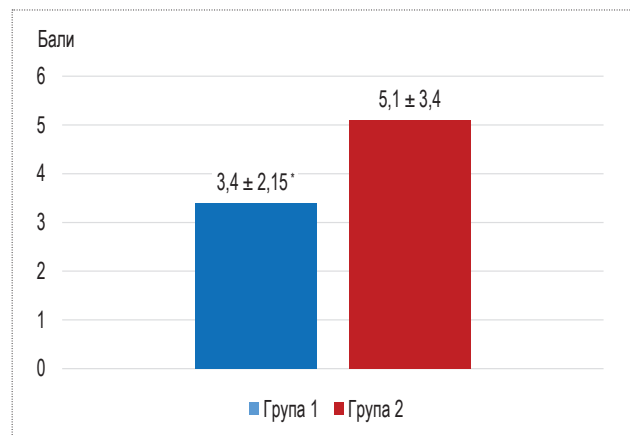


Рисунок 3. Ступінь вираженості больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою на другий день післяопераційного періоду

* різниця вірогідна відносно групи 2 ($p < 0,05$)

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що в жінок з ожирінням і МС попереднє тримісячне лікування перед консервативною міомектомією (включає медикаментозну менопаузу завдяки агНРГ гозереліну, застосування Інофоліку комбі, модифікацію способу життя задля зниження маси тіла (гіпокалорійна дієта, фізична активність)) має багато переваг як під час операції, так і у віддаленому періоді з позиції ризику рецидивів та репродуктивної функції порівняно з негайним хірургічним втручанням.

Так, зменшення розмірів ММ і кращі гематологічні показники створюють сприятливі умови для технічного проведення оперативного втручання та прискореної реабілітації.

Це узгоджується з даними міжнародних досліджень про позитивний вплив передопераційного призначення аГНРГ на тривалість операції та крововтрату під час хірургічного втручання [23, 24]. Зменшення об'ємів тіла й товщини підшкірної жирової клітковини ще більше сприяє безпечності операції і дає змогу значно більшу кількість операцій виконати лапароскопічним шляхом, адже товстий шар підшкірної та вісцеральної жирової тканини є чинником, що ускладнює здійснення лапароскопічного доступу. Зі свого боку лапароскопічна операція супроводжується менш вираженим післяопераційним болем та більш швидким поверненням пацієнтки до звичайного життя [6, 30], що також було зауважено в нашому дослідженні.

Випадків венозних тромбоемболій в учасниць дослідження не було, адже всім жінкам у післяопераційному періоді проводили профілактику цих ускладнень згідно з чинними галузевими стандартами. Однак, враховуючи покращення метаболічних показників у пацієнок групи 1, можна припустити зниження ризику розвитку в них тромбоемболічних ускладнень, адже відомо, що ожиріння і МС суттєво збільшують ці ризики.

Останніми роками багато досліджень, присвячених проблематиці надмірної маси тіла, фокусуються на інозитолах (DXI та MI) – сполуках рослинного походження, що мають інсуліносенситизувальну дію. DXI та MI беруть участь в інсуліновому сигналюванні та метаболізмі глюкози. Клінічні дані свідчать про їхній позитивний ефект на рівні глікемії та інсуліну і про те, що вони пом'якшують негативний вплив гіперінсулінемії на жирову тканину [5, 19]. За даними дослідження Montt-Guevara et al. (2021), проведеного *in vitro*, DXI відіграє безпосередню роль у диференціації та функціонуванні адипоцитів людини, він синергічно взаємодіє з інсуліном і естрогеном шляхом залучення шляхів сигнальної трансдукції, що беруть участь у накопиченні ліпідів та глюкози [27]. Інозити широко застосовуються в менеджменті метаболічних порушень при СПКЯ [11, 15, 16], чоловічої неплідності [10], показують позитивний ефект щодо запобігання розвитку гестаційного діабету в жінок з ожирінням [12, 22].

Препарати, які містять інозити, наприклад Інофолік комбі, варто застосовувати в комбінації з фізичним навантаженням та раціональною дієтою для зменшення маси тіла, а особливо для тривалого підтримання отриманого результату [18]. Важливо зауважити, що велике значення має співвідношення MI та DXI 40:1, що є подібним до такого у плазмі крові. Збільшення концентрації DXI у цьому співвідношенні до 5:1 або навіть 20:1 може бути шкідливим для фізіології яєчників та репродукції, оскільки надлишок DXI потенційно несприятливий для якості бластоцисти [11, 13, 26].

Зниження маси тіла при ММ необхідне і в короткостроковій перспективі для забезпечення можливості проведення консервативної міомектомії лапароскопічним шляхом. Дуже часто товстий шар підшкірної жирової клітковини зменшує обсяг рухів маніпуляторів, вісцеральний жир обмежує огляд малого таза.

Однією з найважливіших властивостей аГНРГ з метою передопераційної підготовки є зменшення об'єму ММ, а також відновлення рівня гемоглобіну за рахунок тимчасової

аменореї, посиленої шляхом додавання препаратів заліза пацієнткам з анемією в цей період. Згадані чинники зменшують час оперативного втручання та відповідно полегшують перебіг післяопераційного періоду [23, 33]. За даними de Milliano та ін. (2017), застосування аГНРГ зменшує обсяг інтраопераційної крововтрати в середньому на 97,39 мл порівняно з плацебо під час лапаротомної та на 23,03 мл під час лапароскопічної міомектомії [24]. У нашому дослідженні найкращих показників лікування вдалося досягнути у групі, що поєднала спроби знизити масу тіла, корекцію супутніх ендокринних і метаболічних порушень на тлі медикаментозної менопаузи за 3 місяці до консервативної міомектомії. Було показано, що корекція маси тіла (шляхом модифікації поведінки та застосування комбінації MI з DXI) в комплексі з використанням аГНРГ сприяла зменшенню об'єму ММ (домінантного вузла), усуненню анемії, скороченню тривалості консервативної міомектомії та частоти лапаротомії (порівняно з групою, яка не дотримувалася рекомендацій).

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження довели доцільність відтермінування консервативної міомектомії у жінок з ММ, ожирінням і МС з метою зменшення маси тіла та покращення метаболічних і гематологічних показників, а надалі – умов проведення операції та перебігу післяопераційного періоду.

Застосування комбінації аГНРГ (гозерелін) та інозитолів (Інофолік комбі) у поєднанні з модифікацією способу життя достовірно дозволяє скоротити тривалість оперативного втручання та відсоток лапаротомій у пацієнок з ММ на тлі ожиріння і МС, що обґрунтовує доцільність рекомендувати це лікування таким хворим.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. AlAshqar, A., Patzkowsky, K., Afrin, S., et al. "Cardiometabolic risk factors and benign gynecologic disorders." *Obstet Gynecol Survey* 74.11 (2019): 661–73.
2. Alberti, K.G., Zimmet, P.Z. "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation." *Diabetic Medicine* 15.7 (1998): 539–53. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-5
3. Baird, D., Dunson, D.B., Hill, M.C., et al. "High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence." *Am J Obstet Gynecol* 188.1 (2003): 100–7.
4. Baird, D.D., Travlos, G., Wilson, R., et al. "Uterine leiomyomata in relation to insulin-like growth factor-I, insulin, and diabetes." *Epidemiology* 20.4 (2009): 604–10.
5. Bevilacqua, A., Bizzarri, M. "Inositols in insulin signaling and glucose metabolism." *Int J Endocrinol* 2018 (2018): 1–8.
6. Bhav, Chittawar, P., Franik, S., Pouwer, A.W., Farquhar, C. "Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids." *Cochrane Database Syst Rev* 21.10 (2014): CD004638. DOI: 10.1002/14651858.CD004638.pub3. PMID: 25331441.
7. Bizzarri, N., Ghirardi, V., Remorgida, V., et al. "Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: Prospective Comparative Pilot Study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 192 (2015): 22–6.
8. Chen, I., Motan, T., Kiddoo, D. "Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J Minim Invas Gynecol* 18.3 (2011): 303–9.
9. Colak, E., Ozcimen, E.E., Tohma, Y.A., Ceran, M.U. "May Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) treatment be a good option on normal-weighted polycystic ovary syndrome patients without insulin resistance?" *J Obstet Gynaecol Res* 46.12 (2020): 2605–11.
10. Dinicola, S., Unfer, V., Fachinetti, F., et al. "Inositols: From established knowledge to novel approaches." *Int J Mol Sci* 22.19 (2021): 10575.
11. Fachinetti, F., Appetecchia, M., Aragona, C., et al. "Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: A further help for human reproduction and beyond." *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 16.3 (2020): 255–74.

ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

12. Griffith, R.J., Alsweller, J., Moore, A.E., et al. "Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: An overview of Cochrane Reviews." *Cochrane Database Syst Rev* 6.6 (2020).
13. Heimark, D., McAllister, J., Lamer, J. "Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls." *Endocrine Journal* 61.2 (2014): 111–7.
14. Howard, B.V., Kuller, L., Langer R., et al. "Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy." *Circulation* 111.12 (2005): 1462–70.
15. Kachhawa, G., Senthil Kumar, K.V., Kulshrestha, V., et al. "Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study." *Int J Gynecol Obstet* 158.2 (2021): 278–84.
16. Kalugina, L., Tatarchuk, T. "New possibilities of correction of metabolic disorders in women with PCOS." *Reproductive Endocrinology* 39 (2018): 27–32.
17. Kimura, C., Konishi, S., Hasegawa, M., Oike, M. "Development of vascular smooth muscle contractility by endothelium-derived transforming growth factor β proteins." *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology* 466.2 (2013): 369–80.
18. Le Donne, M., Metro, D., Alibrandi, A., et al. "Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23.5 (2019): 2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278. PMID: 30915778.
19. Lepore, E., Lauretta, R., Bianchini, M., et al. "Inositols depletion and resistance: Principal mechanisms and therapeutic strategies." *Int J Mol Sci* 22.13 (2021): 6796.
20. Madhvan, K., Fernandez-Felix, B.M., Zamora, J., et al. "Personalising the risk of conversion from laparoscopic to open hysterectomy in benign conditions: Development and external validation of risk prediction models." *BJOG* 129.7 (2021): 1141–50.
21. Maghraby, N., El Noweihy, A.M., El-Melegy, N.T., et al. "Increased expression of fibroblast activation protein is associated with autophagy dysregulation and oxidative stress in obese women with uterine fibroids." *Reproductive Sciences* 29.2 (2021): 448–59.
22. Mashayekh-Amiri, S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Abdolalipour, S., Mirghafourvand, M. "Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: A systematic review and meta-analysis." *Diabetol Metab Syndr* 14.1 (2022).
23. Milliano, I., Huime, J.A., Thurkow, A.L., et al. "Ulipristal acetate vs gonadotropin-releasing hormone agonists prior to laparoscopic myomectomy (MYOMEX trial): Short-term results of a double-blind randomized controlled trial." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 99.1 (2019): 89–98.
24. Milliano, I., Twisk, M., Ket, J.C., et al. "Pre-treatment with GNRH or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis." *PLoS ONE* 12.10 (2017).
25. Miyazaki, R., Hoka, S., Yamaura, K. "Visceral fat, but not subcutaneous fat, is associated with lower core temperature during laparoscopic surgery." *PLoS ONE* 14.6 (2019).
26. Monasta, G., Unfer, V., Harath, A.H., Bizzari, M. "Combining treatment with myo-inositol and d-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients." *Gynecol Endocrinol* 33.1 (2016): 1–9.
27. Montt-Guevara, M.M., Finiguerra, M., Marzi, I., et al. "D-chiro-inositol regulates insulin signaling in human adipocytes." *Front Endocrinol* 12 (2021).
28. Moon, K.H., Ryu, S.K., Kim, K.K., et al. "Relationship between Metabolic Syndrome and Uterine Fibroids in Premenopausal Korean Women." *Korean Journal of Family Practice* 3.4 (2013): 437–41.
29. Moravek, M.B., Yin, P., Ono, M., et al. "Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: Therapeutic implications." *Human Reproduction Update* 21.1 (2014): 1–12.
30. Simko, S., Dallas, K., Molina, A.L., et al. "Rates of complications and reoperation after myomectomy – the impact of surgical approach: A statewide population-based Cohort Study from 2005–2018." *J Minim Invasive Gynecol* 29.10 (2022): 1157–64.
31. Soave, I., Marci, R. "From obesity to uterine fibroids: An intricate network." *Current Medical Research and Opinion* 34.11 (2018): 1877–9. DOI: 10.1080/03007795.2018.1505606. PMID: 30049230.
32. Soldat-Stanković, V., Popović-Pejičić, S., Stanković, S., et al. "The effect of metformin and myoinositol on metabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome: Role of Body Mass and adiponectin in a randomized controlled trial." *J Endocrinol Investigation* 45.3 (2021): 583–95.
33. Stewart, E., Adelman, M., Jacoby, V. "Management of symptomatic uterine leiomyomas. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology." *Obstet Gynecol* 137.6 (2021).
34. Sun, K., Xie, Y., Zhao, N., Li, Z. "A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids." *Experimental and Therapeutic Medicine* (2019).
35. Tak, Y.J., Lee, S.Y., Park, S.K., et al. "Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women." *Medicine* 95.46 (2016).
36. Takeda, T., Sakata, M., Isobe, A., et al. "Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: A case-control study." *Gynecol Obstet Invest* 66.1 (2008): 14–7.
37. Tonoyan, N.M., Chagovets, V.V., Starodubtseva, N.L., et al. "Alterations in lipid profile upon uterine fibroids and its recurrence." *Scientific Reports* 11.1 (2021).
38. Uimari, O., Auvinen, J., Jokelainen, J., et al. "Uterine fibroids and cardiovascular risk." *Human Reprod* 31.12 (2016): 2689–703.
39. Vignini, A., Sabbatini, J., Clemente, N., et al. "Preperitoneal fat thickness, lipid profile, and oxidative status in women with uterine fibroids." *Reproductive Sciences* 24.10 (2017): 1419–25.
40. Vilos, G.A., Allaire, C., Laberge, P.-Y., et al. "The management of uterine leiomyomas." *J Obstet Gynaecol Canada* 37.2 (2015): 157–78.
41. Westerman, R., Kuhnt, A.-K. "Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective." *Reprod Biomed Soc Online* 14 (2022): 66–74.
42. Zarezaadeh, M., Dehghani, A., Faghouri, A.H., et al. "Inositol supplementation and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *Obes Sci Pract* 8.3 (2021): 387–97. □

ОПТИМІЗАЦІЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

К.Д. Плаксієва, аспірантка відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Ю.О. Дубоссарська, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

Г.А. Токар, студентка НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

О.С. Козлов, студент НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: оцінити переваги відтермінованої консервативної міомектомії з метою зменшення маси тіла й корекції гематологічних і метаболічних параметрів на тлі застосування агоністів гонадотропного релізинг-гормону (ГнРГ) та комбінації міо-інозитулу й D-хіро-інозитулу (препарат Інофолік комбі) у пацієнток з ожирінням і метаболічним синдромом шляхом порівняння зазначеної методики з проведенням негайної операції.

Матеріали та методи. До дослідження ввійшли 72 пацієнтки з міомою матки та ожирінням, які потребували оперативного лікування в обсязі консервативної міомектомії. Пацієнткам пропонували відтермінувати оперативне втручання з метою корекції маси тіла, метаболічних та гематологічних показників. Як передопераційну підготовку пацієнткам рекомендували застосування агоністів ГнРГ (гозереліну) та інозитолів, а за наявності анемії – препаратів заліза. Пацієнтки були розподілені на 2 групи: перша (n = 31) група виконувала всі рекомендації, друга група (n = 41) відмовилася від виконання рекомендацій та відтермінування оперативного лікування. Пацієнткам групи 1 оперативне лікування виконували за 3 місяці після початку терапії, групи 2 – невдовзі після первинної консультації.

Результати. Пацієнтки першої групи протягом передопераційної підготовки в середньому втратили 7,3 ± 1,4 кг маси тіла, рівень гемоглобіну в них зріс у середньому на 21,78%, об'єм найбільшого міоматозного вузла зменшився в середньому на 21,82%. У групі 1 тривалість операції була значно меншою (75 ± 3,84 хв), ніж у групі 2 (118 ± 5,33 хв). Лапаротомія в першій групі не була виконана в жодної пацієнтки, у другій групі проведена у 9 пацієнток (21,95%) (p < 0,05). У групі 1 зафіксовано зменшення ступеня вираженості післяопераційного болю за візуально-аналоговою шкалою (в середньому 3,4 ± 1,25 бала), що було значно нижче, ніж у групі 2 (5,1 ± 3,4 бала).

Висновки. Зменшення маси тіла на тлі застосування агоністів ГнРГ (гозереліну) та інозитолів (Інофолік комбі) завдяки покращенню технічних умов операції, метаболічних і гематологічних показників дозволяє достовірно скоротити тривалість оперативного втручання й частоту лапаротомій у пацієнток з міомою матки на тлі ожиріння та метаболічного синдрому.

Ключові слова: міома матки, ожиріння, консервативна міомектомія, передопераційна підготовка.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF UTERINE MYOMA IN WOMEN WITH OBESITY AND THE METABOLIC SYNDROME

N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAS of Ukraine"; head of Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

K.D. Plakhsieva, graduate student, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAS of Ukraine"; researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

Y.O. Dubossarska, MD, professor, head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education Dnipro State Medical University, Dnipro

H.A. Tokar, student, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

O.S. Kozlov, student, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Objectives: to evaluate the benefits of delayed conservative myomectomy with the aim of reducing body weight and correcting hematological and metabolic parameters against the background of the use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and a combination of myo-inositol and D-chiro-inositol (Inofolic combi) in obese patients with metabolic syndrome by comparing this technique with immediate surgery.

Materials and methods. The study included 72 patients with uterine fibroids and obesity who required conservative myomectomy. Patients were offered to postpone surgical intervention in order to correct body weight, metabolic and hematological indicators. As a preoperative preparation, patients were recommended to use GnRH agonists (goserelin), inositols, and iron preparations for anemia. Patients were divided into 2 groups: the first group (n = 31) followed all these recommendations, the second group (n = 41) refused to follow the recommendations and postponed surgical treatment. Group 1 underwent surgical treatment 3 months after the start of treatment, group 2 – after the initial consultation.

Results. Patients of the first group lost an average of 7.3 ± 1.4 kg of body weight during preoperative preparation, their hemoglobin level increased by an average of 21.78%, and the volume of the largest myomatous node decreased by an average of 21.82%. The duration of the operation was significantly shorter in group 1 (75 ± 3.84 min) than in group 2 (118 ± 5.33 min). Laparotomy in the first group was not performed in any patient, in the second group it was performed in 9 patients (21.95%) (p < 0.05). There was a decrease in the severity of postoperative pain in group 1 (3.4 ± 1.25 points on the visual analog scale), which was significantly lower than in group 2 (5.1 ± 3.4 points).

Conclusions. Body weight reduction against the background of the use of GnRH agonists (goserelin) and inositols (Inofolic combi) due to the improvement of the technical conditions of the operation, metabolic and hematological indicators allow to reduce the duration of surgical intervention and the frequency of laparotomies in patients with uterine fibroids against the background of obesity and metabolic syndrome.

Keywords: uterine myoma, obesity, conservative myomectomy, preoperative preparation.