

## ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ПРООПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ



**Л.М. Семенюк, Л.В. Дем'яненко,  
К.М. Яроцька**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м.Київ.*



### ВСТУП

Симптомні лейоміоми матки (ЛМ) діагностуються приблизно у 35-45% жінок репродуктивного віку і є основною причиною оперативних втручань, включаючи гістеректомії [1]. Лейоміома матки являє собою доброякісну, добре обмежену інкапсульовану пухлину, джерелом якої є гладеньком'язові клітини шийки або тіла матки. Не дивлячись на те, що ЛМ традиційно розглядається як доброякісна пухлина жіночої статеві сфери, вона супроводжується низкою ендокринно-метаболічних порушень [2]. Головне місце в патогенезі ЛМ відводиться гіперестрогенії (відносній або абсолютній) на тлі недостатнього впливу прогестерону [3]. За сучасними уявленнями, у розвитку ЛМ значну роль відіграють порушення тканинної рецепції [4, 5].

У науковій літературі є повідомлення, що наявність метаболічного синдрому у поєднанні з низькою фізичною активністю й високою частотою стресів належить до факторів, що спричиняють розвиток даного захворювання [6, 7]. Зміна маси жирової тканини, характерна для МС, призводить до порушення периферичної конверсії андрогенів в естрогени, яка відбувається в цій тканині за участі ферменту ароматази. У жировій тканині відбувається конверсія андростендіону в естрон, андростендіону в тестостерон, естрону в естрадіол, тестостерону в естрадіол. Відзначено посилення цих процесів у міру збільшення маси тіла. Якщо у жінок з нормальною масою тіла лише біля 1% андростендіону конвертується в естрон, то при МС його конверсія збільшується у 10 разів.

Співвідношення естрон/андростендіон, що відображає ароматазну активність у здорових жінок, складає 33 і зростає при МС до 50. Естрадіол стимулює реплікацію адипоцитів-попередників і, тим самим, збільшує синтез естрогенів [8, 9].

При МС метаболізм естрогенів йде шляхом 16-гідроксилювання з утворенням таких активних фракцій естрогенів як 16-гідроксиестрон і естріол, реакція 2-гідроксилювання пригнічується. Процес відхилення метаболізму естрогенів у бік одного з двох шляхів при зміні маси тіла відіграє важливу роль в патогенезі гормональної недостатності у хворих на МС. Виявлена достовірна кореляція між вмістом естрону і масою тіла [9].

З іншого боку, гіперінсулінемія, притаманна МС, призводить до зниження продукції глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, та відповідно підвищує сироватковий рівень вільного тестостерону. Надлишкові концентрації інсуліну також сприяють збільшенню продукції лютеїнізувального гормону (ЛГ) у гіпофізі і підвищенню чутливості тека-клітин до цього гормону в яєчниках. Сукупність цих процесів надмірно посилює синтез андрогенів у пацієток з МС, призводячи до атрезії фолікулів і ановуляторних циклів. На тлі посиленої ароматизації андрогенів у жировій тканині з утворенням естрону, а також в результаті відносної гіперестрогенії за рахунок ановуляції у хворих жінок підвищується ризик виникнення та росту ЛМ [10].

Реакція ароматизації є не абсолютно специфічною відносно субстрата - в ній можуть використовуватись різні андрогенні попередники з утворенням

відповідно різних естрогенів. У яєчниках основним доступним андрогеном є тестостерон, тому в результаті ароматизації утворюється естрадіол. У периферичній крові і в багатьох тканинах (включаючи міометрій) головним андрогенним попередником є андростендіон, і в результаті периферичної екстрагонадної ароматизації з нього утворюється естрон [8].

При МС порушуються чутливість тканин до інсуліну, стероїдогенез і нормальна продукція гонадотропінів, що приводить до хронічної ановуляції і сприяє розвитку ЛМ. Результати проведених досліджень показали, що корекція маси тіла у пацієнок з порушенням менструального циклу і ожирінням дозволяє досягнути відновлення репродуктивної функції. Комплекс заходів, що використовуються для зниження маси тіла, є тривалим і трудомістким, тому очевидна необхідність призначення препаратів, які дозволяють ефективно і досить швидко досягнути зниження маси тіла [10]. У той же час, не дивлячись на оперативне лікування та призначення гестагенів, спостерігається високий відсоток рецидивів ЛМ, що негативно впливає на репродуктивну функцію жінок.

Таким чином, терапія хворих з ЛМ та МС відрізняється складністю досягнення стійкого лікувального ефекту з використанням традиційних схем лікування. З урахуванням багатофакторності патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку захворювань, застосування монотерапії у більшості випадків не забезпечує стійкого клінічного ефекту, що, поза сумнівом, вимагає подальших розробок.

**Мета роботи** – розробити алгоритм профілактики рецидивів ЛМ та реабілітації жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом у післяопераційному періоді.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Учасники дослідження: 180 жінок репродуктивного віку (18 – 45 років). Розподіл по групах: 130 жінок з ЛМ та метаболічним синдромом (60 жінок – I основна група) і без метаболічного синдрому (70 жінок – II основна група), до контрольної групи увійшли 50 соматично здорових жінок з нормальною менструальною та репродуктивною функціями.

Метаболічний синдром (МС) встановлювали за наступними «зведеними» критеріями – критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 1999) (порушення толерантності до глюкози), і критеріями Міжнародної діабетичної федерації



Рис. 1. Розподіл обстежуваних жінок за групами.

(IDF, 2009) з урахуванням вікових рівнів ліпідів і артеріального тиску (АТ). МС діагностували при наявності абдомінального ожиріння (для жінок європейської раси обвід талії  $\geq 80$  см) і ще двох з чотирьох критеріїв:

1. Підвищення рівня тригліцеридів (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л.
2. Зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)  $< 1,29$  ммоль/л для жінок.
3. Артеріальна гіпертензія: систолічний АТ (САТ)  $\geq 130$  мм рт. ст. або діастолічний АТ (ДАТ)  $\geq 85$  мм рт. ст.
4. Підвищення рівня глюкози  $\geq 5,6$  ммоль/л або цукровий діабет 2 типу.

Відповідно до мети роботи всі пацієнтки були розподілені на групи (рис. 1).

Усі пацієнтки підлягали детальному загальноприйнятому клініко-лабораторному обстеженню відповідно наказів МОЗ України № 582 від 15.12.2003 та № 620 від 10.05.2007 по диспансерному нагляду за жінками з ЛМ.

У всіх обстежуваних виконані антропометричні дослідження (вимірювання зросту, маси тіла, окружності талії й окружності стегон). Для оцінки маси тіла був використаний індекс маси тіла (ІМТ), який розраховується як відношення маси тіла (в кілограмах) до зросту (в метрах, зведених в квадрат), згідно з критеріями ВООЗ (2008).

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глюкози в крові вранці натщесерце і за результатами перорального глюкозотолерантного тесту, при проведенні якого концентрацію глюкози в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою апарату «Sapphire-400» (Японія). Чутливість периферичних тканин до інсуліну оцінювали по індексу НОМА.

У плазмі венозної крові визначали наступні гормональні показники: загальний тестостерон,

дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-с), естрадіол, прогестерон, фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), ЛГ, пролактин – на апараті «Cobas e 411», за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реактивів DRG Diagnostics, Німеччина. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів та холестерину ЛПВЩ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням наборів фірми «DiaSys» (Німеччина) у плазмі венозної крові, взятої після 12-годинного голодування. Рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою:  $ХС\ ЛПНЩ = ХС\ (ХС\ ЛПВЩ + ХС\ ЛПДНЩ)$ ; де  $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ/5$ .

Для проведення ультразвукового дослідження органів малого таза застосовували апарати «Toshiba NemioXG SSA-580A» (Японія) з використанням трансабдомінального й трансвагінального конвексних датчиків із частотою 4,0

і 7 МГц відповідно та «Hitachi Aloka Medical, Ltd F53» (Японія) з використанням трансабдомінального й трансвагінального конвексних датчиків із частотою 5,7 і 14 МГц відповідно. Дослідження проводилось лежачи на спині на 5–7-й дні менструального циклу.

Об'єм оперативного втручання – консервативна міомектомія. Оперативні доступи: лапаротомний, лапароскопічний, гістероскопічний. Фрагменти операційного матеріалу підлягали гістологічному дослідженню за стандартною методикою, надалі проводили імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену, прогестерону та андрогену з використанням первинних антитіл до естрогенів (Estrogen Receptors), прогестерону (Progesteron Receptors) та андрогенів (Androgen receptors).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням програми Statistica 8.0 for Windows, для оцінки достовірності різниці

між групами визначали середні значення, похибку середнього значення та використовували критерій Стюдента, для визначення кореляційних індексів користувалися критеріями Пірсона.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Об'єм оперативного втручання та оперативний доступ визначалися особливостями розташування міоматозних вузлів (табл. 1).

Середній вік жінок основної групи склав  $30,5 \pm 0,83$  року (довірчий інтервал 28,8–32,2 року). Статистично значущих відмінностей віку пацієнок в основних та контрольній групах ( $29,5 \pm 0,86$  р.) отримано не було ( $p \leq 0,05$ ).

Під час вивчення стану гормонального гомеостазу отримано достовірне збільшення вмісту естрадіолу (група I –  $429,4 \pm 31,2$  та II –  $320,4 \pm 25,3$  нмоль/л проти контрольної –  $228,3 \pm 24,1$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) при незміненому рівні прогестерону (група I:  $2,42 \pm 2,44$  та група II:  $2,36 \pm 2,12$  нмоль/л при показнику контролю  $2,36 \pm 11,22$  нмоль/л ( $p > 0,05$ )), але було відзначено зниження цього показника у жінок основної групи й групи порівняння на 21-й день циклу ( $12,95 \pm 11,23$  в групі I та  $13,26 \pm 12,24$  нмоль/л в групі II проти  $36,43 \pm 13,32$  нмоль/л в групі контролю), що свідчить про недостатність лютеїнової фази у жінок із ЛМ. Аналіз отриманих даних показав, що рівень пролактину у всіх досліджуваних групах не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Значення лютеїнізувального та фолікулостимулювального гормонів у жінок з ЛМ в поєднанні з метаболічним синдромом були нижчими відносно показників контрольної групи (середній показник ЛГ жінок основної групи  $3,26 \pm 0,76$  мОд/л у першу фазу циклу та  $6,24 \pm 1,21$  мОд/л у другу, проти показника контролю  $5,24 \pm 0,70$  та  $11,43 \pm 1,32$  мОд/л ( $p > 0,05$ )).

Аналізуючи рівні стероїдних гормонів у хворих з ЛМ, слід зазначити, що показники естрадіолу свідчать про гіперестрогенну функцію яєчників та

Таблиця 1

Оперативні втручання, проведені обстеженими жінками

Група жінок	n	Гістерорезектоскопії, абс. ч. (%)	Лапароскопічний доступ, консервативна міомектомія, абс. ч. (%)	Лапаротомний доступ, консервативна міомектомія, абс. ч. (%)
I основна	60	12 (20)	27 (45)	21 (35)
II основна	70	15 (21,4)	32 (45,7)	23 (32,9)

прогестеронову недостатність, найбільш виразні ці порушення у жінок з метаболічним синдромом. Крім того, звертає на себе увагу підвищення рівня андрогенів у жінок з ЛМ та метаболічним синдромом в порівнянні з іншими групами пацієнтів. Виявлено підвищені показники ліпопротеїнів низької щільності в 1,2 рази, тригліцеридів у 1,7 рази, загального холестерину у 1,4 рази, і у 1,4 рази знижений показник ліпопротеїнів високої щільності, що несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції.

Щодо гістологічного та імуногістохімічного дослідження, під час проведення імуногістохімічної реакції на прогестеронові рецептори виявлено експресію маркера в 50–70% клітин строми з інтенсивністю 2+ і 10–60% клітин залозистого епітелію з інтенсивністю 1+, 2+, особливо в тих ділянках, де виявлені секреторні зміни. У зонах фіброзу реакція набагато менш виразна. При визначенні експресії андрогенових рецепторів виявлено слабкопозитивну та позитивну реакцію в окремих клітинах строми ендометрію та клітинних лейоміомах з інтенсивністю 1+.

Таким чином, при морфологічному та імуногістохімічному дослідженні виявлено, що наявність метаболічного синдрому у хворих з лейоміомами тіла матки супроводжується розвитком гіперпластичних процесів в ендометрії,

які проявляються гіперплазією як залозистого, так і стромального компонентів та утворенням поліпозних структур. Лейоміоми тіла матки проявляють експресію рецепторів стероїдних гормонів, особливо прогестерону. У випадку метаболічного синдрому в клітинах лейоміоми, зокрема гладеньком'язових клітинах стінок судин, спостерігалась позитивна реакція на андрогенові рецептори. В цілому чутливість до стероїдних гормонів більш виразна в клітинних та субмукозних лейоміомах, ділянках проліферації пухлини і, навпаки, експресія їх знижувалась в зонах фіброзу та гіалінозу.

При лікуванні обстежених для успішного зниження ваги й зміни харчової поведінки нашим пацієнткам запропоновано помірну гіпокалорійну дієту, двічі на тиждень колективні зустрічі з психотерапевтом, – для подолання порушень мотиваційної сфери та зміни порушеної харчової потреби на більш раціональну. Також нами було запропоновано відвідування індивідуально розробленої фітнес-програми для ефективного зниження надлишкової маси тіла з обов'язковим відвідуванням басейну тричі на тиждень тривалістю до 2 годин. В даному дослідженні для корекції метаболічних, гормональних і пов'язаних з ними репродуктивних порушень до традиційної терапії включали бігуанід – метформін. Тривалість лікувального комплексу

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного спектру крові та індексу НОМА на фоні запропонованого лікування (M±m)**

Показники	До лікування (n=60)	Після лікування (n=53)
Загальний ХС, ммоль/л	6,72±0,36	4,82±0,46*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,06	1,89±0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	3,26±0,31	2,72±0,35*
ЛПДНЩ ммоль/л	0,79±0,13	0,43±0,11
ТГ, ммоль/л	2,04±0,32	1,21±0,13
НОМА	3,49±0,61	2,7±0,59*

**Примітка:** \* – різниця достовірна відносно показника до лікування ( $p > 0,05$ ).

складала від 3 до 6 місяців.

В результаті проведеного лікування спостерігалась позитивна динаміка антропометричних показників. Ми отримали зменшення маси тіла пацієнок основної групи в середньому на  $10,5 \pm 1,8$  кг, що відповідало 11,4% від початкового показника. Вказана динаміка маси тіла відобразилась на таких показниках як ІМТ, ОТ, ОС. В середньому по групі ІМТ зменшився із  $30,5 \pm 1,4$  до  $26,8 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>, що відповідало втраті маси тіла на 10,5% в порівнянні із початковим рівнем. Зменшення ОТ було відзначено у всіх пацієнтів і в середньому по групі склало  $10,2 \pm 3,2$  см, ОС –  $6,6 \pm 4,2$  см, що свідчило про зменшення кількості вісцеральної жирової тканини. Ми встановили статистично достовірне зменшення рівня ХС ЛПНЩ, що безумовно є додатковим позитивним результатом запропонованої терапії, а також була тенденція до покращення ліпідних показників, що зумовлено механізмом дії бігуаніду на всмоктування жирів їжі (табл. 2).

У жінок із доброякісними захворюваннями матки спостерігалась тенденція зменшення співвідношення ЛГ / ФСГ – всього становило 1:1,3. Отже, можна зробити висновок, що виявлені зміни концентрації ЛГ в обстежених жінок можуть сприяти частковому відновленню порушеного фолікулогенезу, стероїдогенезу та сприятиме покращенню генеративної функції жінки.

Доведено, що яєчники є основним джерелом статевих стероїдів при зростанні лейоміоми. З іншого боку, в тканині лейоміоми естрогени експресуються в більшій кількості, ніж в оточуючому міометрії, що може призводити до локального накопичення естрогену, тобто концентрація естрогену в тканинах вузлів лейоміоми підвищена. Естроген може безпосередньо підсилювати проліферацію клітин лейоміоми або побічно збільшувати їх зростання, підсилюючи дію прогестерону. У нашому дослідженні було продемонстровано наявність місцевого біосинтезу естрогену з андрогенів у тканині міоми матки під дією ферменту ароматази. Додавання інгібітору ароматази блокує стимулюючий ефект андростендіона [11]. У даному процесі ароматаза є ключовим ферментом, оскільки інгібування активності ароматази припиняє проліферацію міоматозних клітин, тому призначали інгібітор ароматази (летрозол) в дозі 2,5 мг з 3-го по 10-й день циклу. Після проведеного лікування відбувається нормалізація гонадотропних та статевих гормонів у жінок із доброякісними захворюваннями матки (табл. 3).

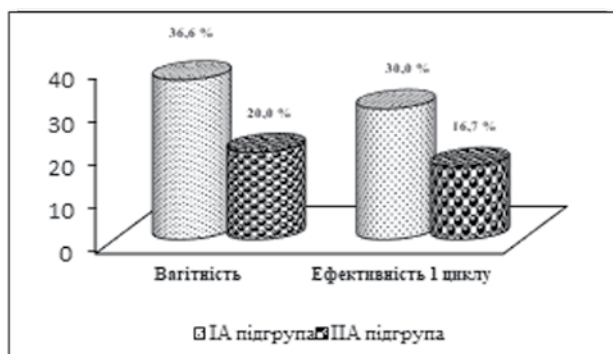
Надалі всі обстежені пацієнтки основної групи І із ЛМ та метаболічним синдромом, в залежності від запропонованого виду лікування, були розподілені на 2 підгрупи: ІА підгрупа (30 жінок) і ІІА підгрупа (30 жінок).

Таблиця 3

**Середні показники вмісту досліджених гормонів у обстежених жінок в І фазу МЦ,  $M \pm m$  після проведеного лікування**

Гормони	Групи обстежених жінок		
	I основна (n=60)	II основна (n=70)	Контрольна (n=50)
ЛГ, мОд/мл	$6,67 \pm 2,74$	$6,34 \pm 0,78$	$5,24 \pm 0,70$
ФСГ, мОд/мл	$5,85 \pm 1,79$	$5,96 \pm 1,19$	$5,17 \pm 0,72$
Пролактин, нг/мл	$18,43 \pm 2,64^*$	$15,76 \pm 2,23^*$	$8,98 \pm 3,97$
Естрадіол, нмоль /мл	$234,33 \pm 18,6$	$236,41 \pm 12,44$	$228,3 \pm 24,1$
Прогестерон нмоль/л	$2,14 \pm 1,25$	$2,15 \pm 1,27$	$2,36 \pm 1,42$
Тестостерон нмоль/л	$1,63 \pm 0,34$	$1,67 \pm 0,27$	$1,51 \pm 1,06$

**Примітка:** \* – різниця достовірна відносно показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Оцінка ефективності проведеного діагностично-лікувального комплексу.

Пацієнтки ІА підгрупи одержували запропонований нами комплекс терапії з включенням до схеми лікування препарату інгібітора ароматази (для блокування андростендіона, у даному процесі ароматаза припиняє проліферацію міоматозних клітин), а пацієнтки ІІА підгрупи – традиційні загальноприйняті схеми лікування (призначення гестагенів: дідрогестерон 20 мг з 5 по 25 день менструального циклу).

Ефективність запропонованого нами комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок із ЛМ та метаболічним синдромом оцінювалась по відсутності рецидивів лейоміоми матки та настанню вагітностей у досліджених груп жінок. Так, за перший рік спостереження рецидивів ЛМ у ІА підгрупі не було виявлено, а у ІІА підгрупі рецидиви були у 6 пацієнток, що становить 20 %.

Стимуляція овуляції в природному циклі у підгрупі ІІА проводилася кломіфену цитратом, у підгрупі ІА – інгібіторами ароматази (летрозол). Настання вагітності при використанні традиційного лікування відзначено в 6 ( $20,0 \pm 2,1\%$ ) жінок підгрупи ІІА, а частота її настання склала в розрахунку на цикл стимуляції 16,7%.

В циклі стимуляції овуляції використання інгібітору ароматази в дозі

2,5 мг/добу було більш ефективним. Вагітність настала у 11 ( $36,6 \pm 2,4\%$ ) жінок підгрупи ІА, відповідно частота настання вагітності на цикл стимуляції становила 30,0%, що в 1,8 рази ефективніше при використанні запропонованого способу лікування (рис. 2).

## ВИСНОВКИ

1. Поєднання доброякісних захворювань матки з метаболічним синдромом відбувається на фоні достовірного збільшення вмісту естрадіолу у жінок репродуктивного віку з доброякісними

захворюваннями матки (основна група –  $429,4 \pm 31,2$  нмоль/л, група порівняння –  $320,4 \pm 25,3$  нмоль/л проти контрольної –  $228,3 \pm 24,1$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ).

2. Встановлена пряма кореляція сильного ступеня у жінок репродуктивного віку з доброякісними захворюваннями матки між масою тіла та рівнями ліпопротеїнів низької щільності, загальних ліпідів, тригліцеридів, загального холестерину ( $r + 0,54$ ;  $r + 0,52$ ;  $r + 0,48$ ;  $r + 0,36$ ;  $r + 0,37$ ), виявлено підвищення щодо показників групи контролю, показників ліпопротеїнів низької щільності в 1,2 рази, тригліцеридів у 1,7 рази, загального холестерину у 1,4 рази, і у 1,4 рази знижений показник ліпопротеїнів високої щільності, що несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції.

3. Важливою імуногістохімічною ознакою прогнозу доброякісних захворювань матки і метаболічного синдрому є визначення експресії андрогенових рецепторів в окремих клітинах строми ендометрію та клітинних лейоміомах з інтенсивністю 1 +. Наявність андрогенових рецепторів в ендометрії пацієнток з доброякісними захворюваннями матки та метаболічним синдромом на відміну від пацієнток без метаболічного синдрому, впливає на розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії та міометрії.

4. Удосконалення алгоритму діагностичних та лікувальних заходів щодо відновлення фертильності жінок, прооперованих із приводу міоми матки, на тлі метаболічного синдрому, призвело до збільшення частоти настання вагітності в циклах стимуляції з використанням інгібітору ароматази у вказаного контингенту жінок у 1,8 рази в порівнянні з традиційним лікуванням, що слугувало додатковим ефективним заходом профілактики рецидиву лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Алгоритм ведення і лікування пацієнток з доброякісними пухлинами матки та метаболічним синдромом репродуктивного віку:

- I етап: комплексне клініко-лабораторне та імуногістохімічне обстеження жінок;
- II етап: корекція виявлених дисгормональних та дисметаболічних порушень при метаболічному синдромі;
- III етап: додатково до стандартної схеми лікування для відновлення репродуктивної функції додати інгібітор ароматази.

*Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів у написанні статті*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Phenomenological study of infertile women with obesity / L. Arranz-Lara, H. Martínez-Lemus, J. Ruiz-Ornelas [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2010. – Vol. 78, N 10. – P. 547–552.
2. Буянова С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2008. – Vol. 8, № 6. – С. 45–51.
3. Прилепская В. Н. Ожирение: клиника, диагностика, лечение : рук. для акушера-гинеколога / В. Н. Прилепская, Е. В. Цаллагова. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 61 с.
4. Асатурова А. В. Современные подходы к диагностике гиперпластических процессов эндометрия на основе молекулярно-биологических исследований : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / Асатурова Александра Вячеславовна ; Науч.-исслед. ин-т морфологии человека РАМН. – М., 2011. – 25 с.
5. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и уровень эстрогена и прогестерона в маточных смывах женщин с гиперплазиями эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Е. П. Коваленко, Т. Г. Филоненко, А. В. Кубышкин // *Здоровье женщины.* – 2011. – № 6. – С. 105–109.
6. Кочарян А. С. Психологические особенности женщин с гинекологической патологией / А. С. Кочарян, А. А. Макаренко, Ш. Ц. Дин // *Перспективы науки и образования.* – 2015. – № 5. – С. 88–92.
7. Яворський П. В. Стан статевих стероїдів у жінок з фіброміомою матки та ожирінням / П. В. Яворський // *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова.* – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 267–270.
8. Аганезова Н. В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / Н. В. Аганезова, С. С. Аганезов // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 6. – С. 18–25.
9. Ожирение и репродуктивная система женщины : пособ. для врачей / под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2010. – 66 с.
10. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю. В. Ковалева // *Артериал. гипертензия.* – 2015. – № 4. – С. 356–370.
11. Патент України на корисну модель № 122567 Спосіб лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом / Семенюк Л.М., Дем'яненко Л.В., Ларіна О.В.; заявка № u 2017 08967; опубл. 10.01.2018, Бюл. №1, 2018 р.

## REFERENCES

1. Arranz-Lara L, Martínez-Lemus H, Ruíz-Ornelas J, et al. Phenomenological study of infertile women with obesity. *Ginecol Obstet Mex.* 2010 Oct;78(10):547-52.
2. Buianova SN, Mgeliashvili MV, Petrakova SA. [Current views of the etiology, pathogenesis, and morphogenesis of uterine myoma]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2008; 8(6):45-51. [Russian].
3. Prilepskaya VN, Tsallagova YeV. [Obesity: clinic, diagnosis, treatment. Guidance for obstetrician-gynecologist]. M: MEDpress-inform; 2007. 61 p. [Russian].
4. Asaturova AV. [Current approaches to diagnosis of hyperplastic processes in endometrium on the basis of molecular-biologic researches] [dissertation]. [Moscow]: Nauchno-issledovatel'skiy institut morfologii cheloveka; 2011. 25 p. [Russian].
5. Tatarchuk TF, Kovalenko YeP, Filonenko TG, Kubyshekin AV. [Expression of steroid hormones receptors and the level of estrogen and progesterone in uterine lavage fluid in women with endometrial hyperplasia]. *Zdorovye zhenshchiny.* 2011; (6):105-109. [Russian].
6. Kocharian AS, Makarenko AA, Din ST. [Psychological features of women with gynecological pathology]. *Perspectives of Science & Education.* 2015; 5:88-92. [Russian].
7. Yavorskyi PV. [Stan statevykh steroidiv u zhinok z fibromiomoiu matky ta ozhyrinniam]. *Visnyk Vinnytskoho Natsionalnoho medychnoho universytetu im. MI Pyrohova.* 2010; 14(2):267-270. [Ukrainian].
8. Aganezova NV, Aganezov SS. [Obesity and reproductive health of woman]. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2016; (6):18-25. [Russian].
9. Aylamazyan EK, editor. [Obesity and reproductive system of woman: guidance for physicians]. SPb: N-L; 2010. 66 p. [Russian].
10. Kovalyova YuV. [Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders]. *Arterialnaya Gipertenziya.* 2015; (4):356-370. [Russian].
11. Semenuk LM, Demianenko LV, Larotska KM, inventors.

[The approach to treatment of uterus leiomyoma in women of reproductive age with metabolic syndrome]. Ukraine patent 122567. 2018 Jan 10.

## РЕЗЮМЕ

**Профілактика рецидивів та реабілітація жінок репродуктивного віку, прооперованих з приводу лейоміоми матки на тлі метаболічного синдрому**

**Л.М. Семенюк, Л.В. Дем'яненко, К.М. Яроцька**

**Мета роботи** – розробити алгоритм профілактики рецидивів лейоміоми (ЛМ) та реабілітації жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом (МС) у післяопераційному періоді.

**Матеріали та методи.** В дослідження включено 130 жінок з ЛМ та МС (основна група) і без МС (група порівняння). До контрольної групи увійшли 50 соматично здорових жінок з нормальними менструальною та репродуктивною функціями. МС встановлювали за «зведеними» критеріями ВООЗ, 1999 (порушення толерантності до глюкози) і критеріями IDF (2009) з урахуванням вікових рівнів ліпідів і артеріального тиску. У плазмі венозної крові визначали загальний тестостерон, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-с), естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, пролактин методом твердофазного ІФА на апараті «Cobas e 411» з використанням реактивів DRG Diagnostics, Німеччина. Вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням наборів фірми «DiaSys» (Німеччина). Перед оперативними втручаннями проводилося гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрію після аспіраційної біопсії чи роздільного діагностичного вишкрібання матки. Лапароскопію і гістероскопію було виконано в основній групі та групі порівняння за допомогою апаратури фірми «Karl Storz» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Ендоскопічні операції виконували після закінчення менструації.

**Результати та обговорення.** Об'єм оперативного втручання та оперативний доступ визначалися в залежності від попередніх результатів дослідження біоптатів ендометрію та розмірів і локалізації міоматозних вузлів. Під час вивчення стану гормонального гомеостазу отримано достовірне збільшення вмісту естрадіолу (основна група –  $429,4 \pm 31,2$  та група порівняння –  $320,4 \pm 25,3$  проти

контрольної –  $228,3 \pm 24,1$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ) при незміненому рівні прогестерону ( $p > 0,05$ ), але було відзначено зниження цього показника у жінок основної групи й групи порівняння на 21-й день циклу. Крім того звертає на себе увагу підвищення рівня андрогенів у жінок з ЛМ та МС в порівнянні з іншими групами пацієнтів. Виявлені підвищені показники ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в 1,2 рази, тригліцеридів у 1,7 рази, загального ХС у 1,4 рази, і у 1,4 рази знижений показник ЛПВЩ несприятливо позначаються на реалізації репродуктивної функції. При імуногістохімічному обстеженні виявлено, що у випадку МС в клітинах лейоміоми, зокрема гладеньком'язових клітинах стінок судин, спостерігалась позитивна реакція на андрогенові рецептори. Нашим пацієнткам запропоновані помірна гіпокалорійна дієта, відвідування індивідуально розробленої фітнес-програми. До традиційної терапії включали метформін. Тривалість лікувального комплексу складала 3–6 міс. Ми отримали зменшення маси тіла пацієнток в середньому на  $10,5 \pm 1,8$  кг, що відповідало 11,4%. Зменшення обхвату талії було відзначено у всіх пацієнтів і в середньому по групі склало  $10,2 \pm 3,2$  см, обхвату стегон –  $6,6 \pm 4,2$  см, що свідчило про зменшення кількості вісцеральної жирової тканини. Ми встановили статистично достовірне зменшення рівня ХС ЛПНЩ, що безумовно є додатковим позитивним результатом запропонованої терапії. Ефективність запропонованого нами комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок із ЛМ та МС оцінювалась по відсутності рецидивів ЛМ та настанню вагітностей. Так за перший рік спостереження рецидивів ЛМ у ІА підгрупі (з включенням до схеми лікування препарату інгібітора ароматази) не було виявлено, а у ІІА підгрупі (лише традиційна терапія) рецидиви були у 6 пацієнток (20%). Вагітність настала в 6 пацієнток підгрупи ІІА ( $20,0 \pm 2,1\%$ ), а частота її настання склала в розрахунку на цикл стимуляції 16,7%. Стимуляція овуляції з використанням інгібітора ароматази в дозі 2,5 мг/добу була більш ефективною: вагітність настала у 11 ( $36,6 \pm 2,4\%$ ) жінок ІА підгрупи, відповідно частота настання вагітності на цикл стимуляції – 30,0%, що в 1,8 рази ефективніше при використанні запропонованого способу лікування.

**Висновки.** Поєднання доброякісних захворювань матки з МС у жінок репродуктивного віку відбувається на тлі достовірного збільшення вмісту естрадіолу. Імуногістохімічно для сумісного



перебігу доброякісних захворювань матки і МС характерна експресія андрогенових рецепторів в окремих клітинах строми ендометрію та клітинних лейоміомах. Удосконалення алгоритму діагностичних та лікувальних заходів (використання інгібітора ароматази для стимуляції овуляції) попереджає рецидиви ЛМ та призводить до збільшення частоти настання вагітності порівняно з традиційним лікуванням.

Розроблено алгоритм ведення і лікування пацієнток репродуктивного віку з доброякісними пухлинами матки та МС:

I етап: комплексне клініко-лабораторне та імуногістохімічне обстеження жінок; II етап: корекція виявлених дисгормональних та дисметаболических порушень при МС; III етап: додатково до стандартної схеми лікування для відновлення репродуктивної функції додати інгібітор ароматази.

**Ключові слова:** лейоміома матки, профілактика, реабілітація, метаболічний синдром.

## SUMMARY

### **A prophylaxis of relapses and rehabilitation in women of reproductive age underwent leiomyoma surgery on a background of metabolic syndrome Semenuk LM, Demianenko LV, Iarotska KM.**

**Aim** – to work out the algorithm of prophylaxis of leiomyoma (LM) relapses and rehabilitation of women of reproductive age with metabolic syndrome (MS) in postoperative period.

**Materials and methods.** In research group 130 women with LM and MS (research group) or without MS (comparison group) were involved. The control group consisted of 50 somatically healthy women with normal menstrual and reproductive functions. MS was set on according the following "combined" criteria – criteria of WHO 1999 (impaired glucose tolerance) and criteria of IDF (2009) taking into account the age-related levels of lipids and arterial blood pressure. In venous blood plasma we determined total testosterone, DHEA-S, estradiol, progesterone, FSH, LH, prolactin, using solid-phase ELISA on the "Cobas e 411" and reagents of DRG Diagnostics, Germany. The content of total cholesterol, triglycerides and high-density lipoproteins (HDL) was determined by a colorimetry method using the "DiaSys" sets (Germany). Before operative interventions the histological and immunohistochemical research was conducted after the aspiration biopsy or separate diagnostic scraping of uterus. Endoscopic surgery was provided in research and comparison group using "Karl

Storz" equipment (Germany) on the generally accepted methodology.

**Results and discussion.** The volume of operative intervention and operative access was determined depending on the previous results of endometrial biopsy, sizes and localization of nodules. During the study of the hormonal homeostasis we revealed increase of estradiol (research group –  $429.4 \pm 31.2$  and comparison group –  $320.4 \pm 25.3$  vs  $228.3 \pm 24.1$  nmol/l in control;  $p < 0.05$ ) at the unchanged level of progesterone ( $p > 0.05$ ), but the decline of this index was determined in women of research group and comparison group on the 21-th day of cycle.

In addition, pays attention on itself increase of androgens in women with LM and MS as compared to other groups of patients. Revealed increase of LDLP (1.2 times), triglycerides (1.7 times), total cholesterol (1.4 times) and decreased HDLP (1.4 times) reflect negatively on the reproductive function. The immunohistochemical research showed that in the case of MS there was a positive reaction on androgen receptors in leiomyoma cells, particularly in the vessel wall myocytes.

We offered our patients the moderate hypocaloric diet and the individually worked out program of fitness. Metformin was added to traditional therapy. The treatment complex lasted from 3 to 6 months. As a result, we observed the decrease of body weight by  $10.5 \pm 1.8$  kg on average, that corresponded 11.4%. Waist circumference decreased in all patients and in average of group consisted  $10.2 \pm 3.2$  cm; hip circumference decreased by  $6.6 \pm 4.2$  cm suggesting the visceral fat lost. We established statistically significant decrease of LDLP cholesterol that undoubtedly is the additional positive result of provided therapy.

Efficiency of the offered diagnostic and curative complex for women with LM and MS was estimated by absence of relapses of LM and by incidence of pregnancies. So at the first year of supervision there were no relapses of LM in IA subgroup (aromatase inhibitor added to traditional treatment), indeed in IIA subgroup (traditional treatment only) relapses occurred in 6 patients (20%). The pregnancy occurred in 6 ( $20.0 \pm 2.1\%$ ) women of IIA subgroup, and frequency calculated for one cycle of stimulation consisted 16.7%. The stimulation of ovulation using the aromatase inhibitor 2.5 mg/d was more effective: the pregnancy occurred in 11 ( $36.6 \pm 2.4\%$ ) women of IA subgroup, accordingly frequency calculated for one cycle of stimulation – 30.0 %, that 1.8 times more effective due

to offered method of treatment.

**Conclusions.** Comorbidity of benign diseases of uterus and MS in women of reproductive age takes place on a background of significant estradiol increase. Immunohistochemical feature of this comorbidity is expression of androgenic receptors in the separate stromal cells of endometrium and cellular myomas.

Improvement in diagnostic and treatment algorithm (using aromatase inhibitor for stimulation of ovulation) resulted in prophylaxis of LM relapses and increase of pregnancies as compared to traditional treatment.

We offer the algorithm of management of women of reproductive age with benign diseases of uterus and MS: I stage: complex clinical and laboratory assessment; II stage: correction of revealed hormonal and metabolic violations at MS; III stage: add the aromatase inhibitor to the standard treatment for restoration of reproductive function.

**Key words:** leiomyoma of uterus, prophylaxis, rehabilitation, metabolic syndrome.

*Дата надходження до редакції 29.01.2018 р.*