

Вузлова лейоміома матки гігантських розмірів на фоні поєднаної екстрагенітальної патології (Випадок із практики)

О.В. Голяновський¹, І.В. Ключко², А.В. Абраменко², К.В. Супрунюк¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

У статті представлено клінічний випадок вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів на фоні цукрового діабету 2-го типу, хронічної артеріальної гіпертензії й ожиріння з класичною картиною метаболічного синдрому і розвитком тяжкої судинної патології зі стенооклюзивним атеросклеротичним ураженням біфуркації черевної аорти (синдром Лериша) і гострим порушенням кровотоку у лівій нижній кінцівці з гангrenoю пальців лівої стопи.

Хвора була госпіталізована і комплексно обстежена у відділенні судинної хірургії Київської обласної клінічної лікарні (КОКЛ), що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. У відділенні підтверджено діагноз і успішно проведено симультантне двоетапне хірургічне втручання гінекологами і судинними хірургами: I етап – проведення пангістеректомії з ревізією органів черевної порожнини і надання доступу до черевної аорти і виконання II етапу – тромбоендартеріектомія біфуркації черевної аорти. У післяопераційний період відновлено периферійний кровотік, повний регрес ішемії, некроз пальців лівої стопи сухий, обмежений, з тенденцією до відмежування. Проведено ампутацію I, II пальців лівої стопи. Післяопераційний період без ускладнень – на 9-у добу виписана додому в задовільному стані для подальшого амбулаторного лікування.

Цукровий діабет 2-го типу, хронічна артеріальна гіпертензія й ожиріння з класичною клінічною картиною метаболічного синдрому призвели як до розвитку лейоміоми матки, так і до атеросклеротичних змін черевної аорти і магістральних судин нижніх кінцівок (синдром Лериша).

Успішне проведення лікування у даному клінічному випадку стало можливим завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди спеціалістів КОКЛ як на етапі комплексного обстеження і встановлення діагнозу, так і під час проведення симультантної операції.

Ключові слова: лейоміома матки, пангістеректомія, синдром Лериша, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, хронічна артеріальна гіпертензія.

Nodular leiomyoma of the uterus of giant size on the background of combined extragenital pathology (Case study)

O.V. Golyanovskiy, I.V. Klyuzko, A.V. Abramenko, K.V. Supruniuk

The article presents a clinical case of nodular uterine leiomyoma of giant size on the background of type 2 diabetes mellitus, chronic hypertension and obesity with a classic picture of metabolic syndrome and the development of severe vascular pathology with steno-occlusive atherosclerotic lesions of the abdominal aorta bifurcation (Lerich's syndrome) and acute circulatory disorders in the left lower extremity with gangrene of the toes of the left foot.

The patient was hospitalized and comprehensively examined in the Department of Vascular Surgery of the Kyiv Regional Clinical Hospital (KRCH), which is the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The diagnosis was confirmed in the department and simultaneous two-stage surgery was successfully performed by gynecologists and vascular surgeons: first stage – pangysterectomy with revision of the abdominal organs and access to the abdominal aorta, second stage – thrombendarterectomy of the bifurcation of the abdominal aorta. In the postoperative period we restored peripheral blood flow, performed complete regression of ischemia, necrosis of the toes of the left foot dry, limited with a tendency to delimitation. Amputation of the first and second toes of the left foot was performed. Postoperative period was uneventful, on day 9 the patient was discharged home in satisfactory condition for further outpatient treatment.

Diabetes mellitus type 2, chronic hypertension and obesity with a classic clinical picture of metabolic syndrome have led to the development of uterine leiomyoma and atherosclerotic changes in the abdominal aorta and main vessels of the lower extremities (Lerich's syndrome).

The successful outcome of this clinical case was made possible by the coordinated work of a multidisciplinary team of KRCH specialists both at the stage of comprehensive examination and diagnosis, and during simultaneous surgery.

Keywords: uterine leiomyoma, pangysterectomy, Lerich's syndrome, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, chronic hypertension.

Узловая лейомиома матки гигантских размеров на фоне сочетанной экстрагенитальной патологии (Случай из практики)

О.В. Голяновский, И.В. Ключко, А.В. Абраменко, Е.В. Супрунок

В статье представлено клинический случай узловой лейомиомы матки гигантских размеров на фоне сахарного диабета 2-го типа, хронической артериальной гипертензии и ожирения с классической картиной метаболического синдрома и развитием тяжелой сосудистой патологии со стеноокклюзивным атеросклеротическим поражением бифуркации брюшной аорты (синдром Лериша) и острым нарушением кровообращения в левой нижней конечности с гангреной пальцев левой стопы.

Больная была госпитализирована и комплексно обследована в отделении сосудистой хирургии Киевской областной клинической больницы (КОКБ), которая является клинической базой кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национального университета охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика. В отделении подтвержден диагноз и успешно проведено симультантное двухэтапное хирургическое вмешательство гинекологами и сосудистыми хирургами: I этап – проведение пангистерэктомии с ревизией органов брюшной полости и создание доступа к брюшной аорте и выполнение II этапа – тромбозандротектомия бифуркации брюшной аорты. В послеоперационный период восстановлен периферический кровоток, полный регресс ишемии, некроз пальцев левой стопы сухой, с тенденцией к отграничению. Проведено ампутацию I, II пальцев левой стопы. Послеоперационный период без осложнений – на 9-е сутки выписана домой в удовлетворительном состоянии для дальнейшего амбулаторного лечения.

Сахарный диабет 2-го типа, хроническая артериальная гипертензия и ожирение с классической клинической картиной метаболического синдрома привели как к развитию лейомиомы матки, так и к атеросклеротическим изменениям брюшной аорты и магистральных сосудов нижних конечностей (синдром Лериша). Успешное проведение лечения в данном клиническом случае стало возможным благодаря слаженной работе мультидисциплинарной команды специалистов КОКБ как на этапе комплексного обследования и установления диагноза, так и во время проведения симультантной операции.

Ключевые слова: лейомиома матки, пангистерэктомия, синдром Лериша, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, хроническая артериальная гипертензия.

Лейомиома матки – доброякісна пухлина, що походить з гладком'язових клітин тіла матки, яку на сучасному етапі визначають як одну з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночої статеві сфери. За останніми даними ВООЗ, у понад 26 млн жінок переважно у пізній репродуктивний і перименопаузальний періоди (35–35 років) діагностують лейомиому матки [7]. І хоча цю патологію визначають як найпоширеніший гінекологічний стан у жінок, варіанти його лікування та фінансування медичних досліджень не відповідають кількості ураженої популяції.

У Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду дане захворювання увійшло під назвою «лейомиома», а не «міома» матки, хоча останній термін більш поширений у клінічній медицині як узагальнена назва доброякісних пухлин міометрія, а назву «лейомиома» довготривало вважали лише гістологічним терміном (для пухлин, де повністю відсутній стромальний фібропластичний компонент, на відміну від «міом», де він наявний, але незначною мірою, і «фіброміом», де останній суттєво виражений). Досягнення світової медичної генетики останніх двох десятиліть свідчать на користь визначення самого поняття «лейомиома» як доброякісної істинної пухлини матки, що розвивається не просто в міометрії, а із гладком'язової тканини міометрія незалежно від наявності чи відсутності фібропластичного компонента у вузлах пухлини і рівня гормонозалежності [14].

Якщо оцінити ключові фактори ризику розвитку лейомиоми матки, то можна простежити певну закономірність з такими патологічними станами, як цукровий діабет (ЦД),

метаболический синдром (МС) та ожиріння, хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ) – рис. 1 [2, 9, 16]. Наявність спільних чинників між цими захворюваннями визначає «хибне коло» – асоціацію цих станів, можливість переходу з одного стану в інший та їхнє прогресування. Доведено, що кожні 10 кг зайвої маси тіла жінки збільшують імовірність появи лейомиоми на 20%.

Взаємозв'язок ожиріння на тлі ЦД, МС та лейомиоми матки не викликає сумнівів, оскільки на сучасному етапі загальновідомо, що жирова тканина – це ендокринний орган, який бере участь у процесах синтезу, накопичення і метаболізму гормонів. Відповідно у разі зміни кількості жирової тканини або типу її розподілення виникають ті чи інші гормональні розлади, які не завжди розглядаються у контексті суто ожиріння [30].

Дані сучасних досліджень свідчать, що окрім ожиріння у розвитку лейомиоми матки важливу роль відіграють також стан репродуктивної системи жінки, ліпідний обмін та рівень артеріального тиску. Так, ре-

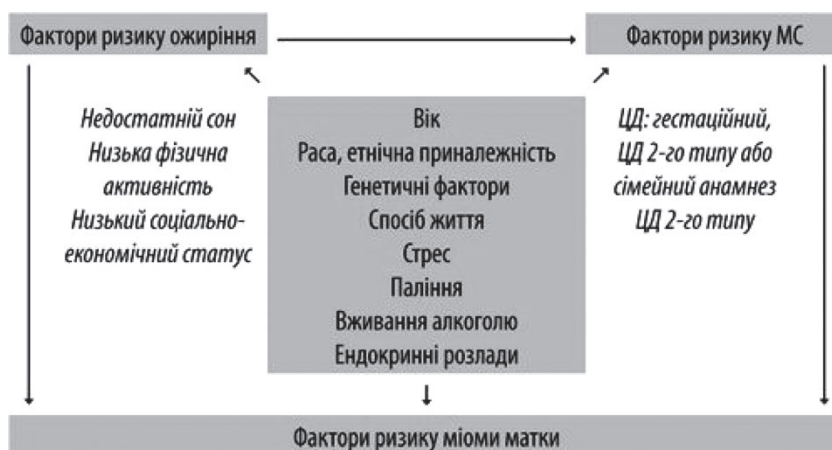


Рис. 1. Основні фактори ризику розвитку лейомиоми матки

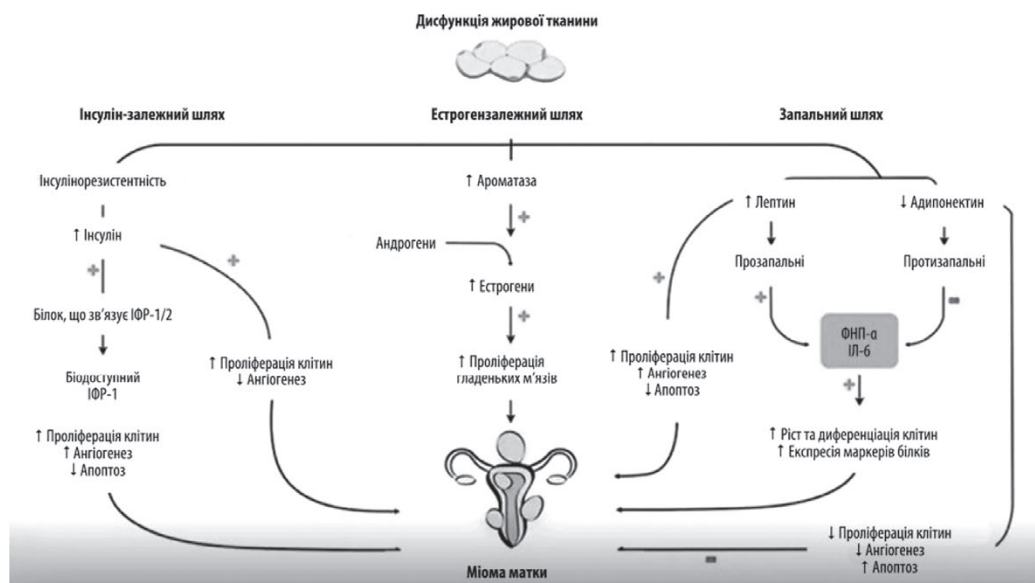


Рис. 2. Патогенетичні аспекти розвитку лейоміоми матки і поєднаної екстрагенітальної патології (ІФР – інсуліноподібний фактор росту; ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α; ІЛ – інтерлейкін)

зультати нещодавнього дослідження за участю 757 жінок віком 20–49 років, у якому оцінювали наявність фіброїдів за допомогою ультразвукового дослідження, продемонстрували, що жінки з міомою матки мали більш високий індекс маси тіла (ІМТ) і більш високий рівень артеріального тиску та тригліцеридів порівняно з пацієнтками без лейоміоми.

Ці результати свідчать, що, окрім ожиріння, лейоміома матки асоціюється також з МС, зокрема рівнем тригліцеридів і підвищеним артеріальним тиском, що на тлі ендокринних порушень призводить до розвитку судинної патології, атеросклеротичних і тромботичних ускладнень [2, 30].

Взаємозв'язок між вісцеральним жиром та ризиком розвитку лейоміоми також продемонстровано в інших дослідженнях. Зокрема, результати дослідження К. Sun та співавторів (2019) за участю 89 пацієнток з лейоміомою матки, які отримували лікування у 1-й лікарні Медичного університету Хебей з квітня 2016 р. по квітень 2019 р., продемонстрували, що окружність талії у жінок з лейоміомою матки була більшою, ніж у контрольній групі, і ці відмінності були статистично значущими порівняно з контрольною групою. Дані результати свідчать, що у більшості пацієнток з лейоміомою відзначають центральне ожиріння. Відповідно співвідношення окружностей талії та стегон у жінок у перименопаузальний період можна вважати індикатором для виявлення групи жінок з високим ризиком розвитку лейоміоми матки [3].

Дані літератури демонструють, що жінки з хронічною артеріальною гіпертензією мають більш високий ризик розвитку лейоміоми, особливо при встановленні діагнозу ХАГ після 35-річного віку, порівняно з жінками з нормальними показниками артеріального тиску [6, 32]. Зважаючи на ці дані, можна зробити висновок, що ризик лейоміоми матки підвищується відповідно до кількості факторів ризику МС (дисліпідемія, АГ, ЦД, ожиріння, пери-/пре-/менопауза та ін.), наявних у пацієнтки. Вона може розвиватися трьома

різними патогенетичними шляхами: естрогензалежним, запальним та інсулінзалежним (рис. 2).

Отже, модифікація способу життя та дотримання дієтичних рекомендацій, своєчасна терапія ендокринних порушень, ХАГ є важливими заходами для запобігання розвитку лейоміоми матки і профілактики тяжких ускладнень судинної патології з розвитком атеросклеротичних і тромботичних ускладнень.

Мега роботи: ознайомлення широкого загалу лікарів з клінічним випадком поєднаної гінекологічної і судинної патології на фоні тяжких екстрагенітальних захворювань (ЦД 2-го типу, ожиріння і ХАГ), який було проведено у КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (КОКЛ), що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 58 років, переведена до відділення судинної хірургії КОКЛ з Миронівської ЦРЛ 30.03.2022р. з діагнозом: гангрена пальців лівої стопи. Цукровий діабет 2-го типу. Ожиріння ІІІ ст. (маса тіла – 127 кг, ІМТ – 46,7). З анамнезу встановлено, що вважає себе хворою протягом останнього року, коли прогресивно зменшувалася дистанція безболісної ходи з 500 м до 5 м.

Некроз I пальця лівої стопи з'явився приблизно 2 міс тому – у кінці січня 2022 р. Лікувалася амбулаторно – без клінічного ефекту. Після чого звернулася по медичну допомогу до хірургічного відділення Миронівської ЦРЛ, де отримала курс консервативної терапії (корекція рівня глюкози у крові, антикоагулянтна, протизапальна, ангіопротекторна, антибактеріальна терапія, а також місцева терапія із застосуванням мазевих пов'язок). На фоні зазначеної терапії загальний стан хворої погіршувався, некротичні зміни поширилися на II палець лівої стопи, больовий синдром лівої нижньої кінцівки посилювався (з'явився біль у стані спокою).

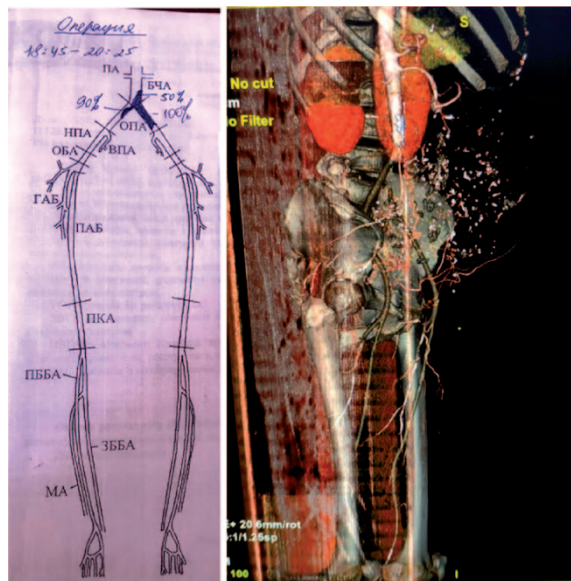


Рис. 3, 4. Дані діагностичного ангіографічного дослідження аорти, клубових артерій та артерій нижніх кінцівок

Для подальшого лікування переведена до КОКЛ. За даними анамнезу додатково встановлено, що за останні 30 років життя до лікарів не зверталася, гіпертонічну хворобу, ЦД протягом останніх 5 років лікує нерегулярно, не дотримуючись дієти, контролю глікемії та показників артеріального тиску. Для проведення планових профілактичних оглядів до гінеколога не зверталася більше 10 років.

Під час огляду: ліва нижня кінцівка бліда, холодна (порівняно з правою нижньою кінцівкою), чутливість та активні рухи на лівій стопі різко обмежені. Наявне гнійно-некротичне ураження I, II, III пальців лівої стопи без чітких меж з явищами дермлімфангоїту на гомілці. Артеріальна пульсація на всіх сегментах лівої нижньої кінцівки відсутня.

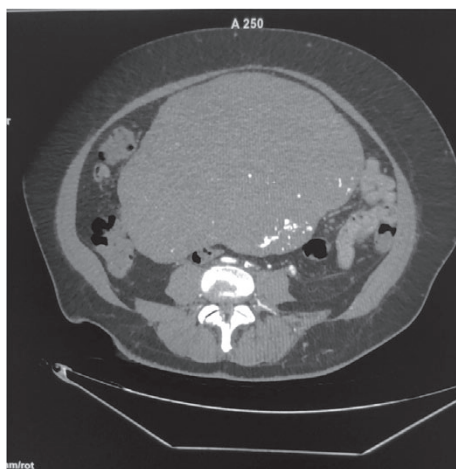


Рис. 5. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини і малого таза з підтвердженням діагнозу вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів

У КОКЛ для встановлення остаточного діагнозу було виконано загальне клініко-лабораторне обстеження, рентгенографія органів грудної клітини, УЗД аорти і артерій нижніх кінцівок, аорто-артеріографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням в ангіорежимі, а також КТ органів черевної порожнини і малого таза.

Дані ангіографічного обстеження аорти, клубових артерій і магістральних артерій нижніх кінцівок від 30.03.2022 р. представлено на рис. 3, 4. За результатами цього дослідження було встановлено діагноз: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок IV ст. Синдром Лериша (стенооклюзивне ураження біфуркації черевної аорти). Гангрена пальців лівої стопи.

Крім того, за результатами комп'ютерної томографії органів черевної порожнини і малого таза (рис. 5) було встановлено наявність вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів (до 36 тиж вагітності), яка займає малий таз і черевну порожнину, відносно рухливу, без порушення функції суміжних органів і з помірним кровотоком за даними доплерометричного дослідження. У зв'язку з гігантськими розмірами пухлини матки оглянута онкогінекологом 1.04.2022 р. – підтверджено діагноз лейоміоми матки і Susp. Са corporis uteri, хоча за даними клініко-лабораторного та додаткових апаратно-інструментальних методів дослідження ознак малігнізації пухлини не виявлено.

Отже, після комплексного обстеження встановлено діагноз: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок IV ст. Синдром Лериша (стенооклюзивне ураження біфуркації черевної аорти). Гангрена пальців лівої стопи. Вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів. Дифузний кардіосклероз. Хронічна артеріальна гіпертензія II стадія, 2-й ст. тяжкості. Цукровий діабет 2-го типу в стадії субкомпенсації. Ризик тромбоемболічних ускладнень – вкрай високий.

Вирішено провести симультантне хірургічне втручання у два етапи: I етап – проведення пангістеректомії з ревізією органів черевної порожнини і надання доступу до черевної аорти і виконання II етапу – тромбоендартеріектомія біфуркації черевної аорти.

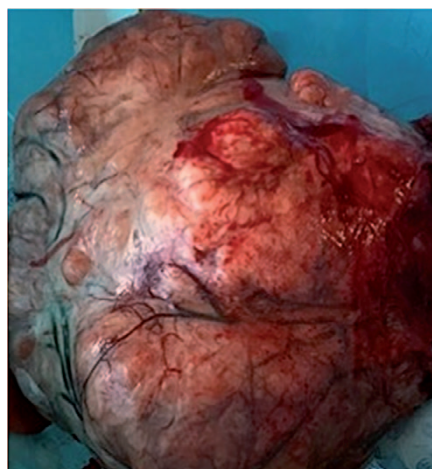


Рис. 6. Макропрепарат матки після проведеної пангістеректомії

4.04.2022 р. успішно проведено зазначене двоетапне хірургічне втручання серединним лапаротомічним доступом з ендотрахеальним знеболюванням. Під час проведення пангістеректомії підтверджено попередній діагноз вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів (тип VI за FIGO) без ознак малігнізації, із загальною масою макропрепарату 5450,0 г (рис. 6). Загальна кровотрата – приблизно 150,0 мл (Hb – 116 г/л – до операції, Hb – 107 г/л – після операції).

Патогістологічне дослідження від 5.04.2022 р.:

1. Лейоміома матки з інтрамуральним вузлом діаметром 5,0 см, залозиста гіперплазія ендометрія, аденоміоз, наботові кісти шийки матки.

2. Лейоматозний вузол діаметром 33,0 см, на розрізі фіброзний з ділянками гіалінозу.

3. Атретичні тіла яєчника. Хронічний салпінгіт.

У післяопераційний період – відновлено периферійний кровотік, повний регрес ішемії, некроз пальців лівої стопи сухий, обмежений, з тенденцією до відмежування; 7.04.2022 р. – ампутація I, II пальців лівої стопи. Післяопераційний період без ускладнень, рани після ампутації загоюються.

На 9-у добу післяопераційного періоду виписана додому у задовільному стані для подальшого амбулаторного лікування.

Обговорення клінічного випадку. Якщо оцінити ключові фактори ризику розвитку лейоміоми матки (ЛМ), то можна простежити певну закономірність з такими патологічними станами, як ЦД, ожиріння та артеріальна гіпертензія, що входять до МС. Фактори ризику розвитку МС включають підвищений артеріальний тиск, дисліпідемію (гіпертригліцеридемія і знижений холестерин, ліпопротеїди високої щільності), підвищений рівень глюкози натще і центральне ожиріння [9].

Calcina Espinoza, Guido J. (Перу, 2018 р.) визначили, що ЦД є фактором ризику розвитку міоматозу матки з відношенням шансів 2,46 для ЦД 2-го типу (95% ДІ: 1,46–4,32; $p < 0,05$). Механізм, за допомогою якого при ЦД 2-го типу розвивається лейоміома матки, пов'язаний з проліферацією м'язових клітин та/або підвищеним рівнем циркулюючих гормонів яєчників, що спричинює гіперінсулінемію.

Було констатовано, що інсулін зумовлює мітоз клітин, проліферацію гладком'язових клітин судин та, зокрема, стимулює ріст клітин, що утворюють міоми матки. У свою чергу інсулін також може чинити специфічну гонадотропну дію, стимулюючи секрецію яєчників через рецептори інсуліну або рецептори фак-

торів росту [31]. Ці результати були аналогічними до результатів інших досліджень, таких, як дослідження F. Bandarchian et al. (2011) з OR=3,03; 95% ДІ: 1,33–6,90 ($p < 0,05$) [27] та N. Sivri et al. (2012) з OR=2,43; 95% ДІ: 1,23–4,79 ($p = 0,010$) [31, 32].

Зв'язок між артеріальною гіпертензією (АГ) і ЛМ може знаходитися у загальному патогенезі. Деякі автори припускають, що ті самі вазоактивні пептиди (наприклад трансформувний фактор росту- β), які стимулюють проліферацію гладеньких м'язів і судинне ремоделювання в атеросклеротичних ураженнях, спричинених АГ, також можуть чинити таку саму дію на клітини гладеньких м'язів матки, отже, зумовлюючи появу ЛМ [32, 36]. З іншого боку, було також припущено, що АГ може бути наслідком ЛМ після маткової секреції ангіотензиногенази та обструкції сечових шляхів, спричиненої збільшенням матки [31, 34].

У даному конкретному випадку були наявні всі прояви МС, які сприяли проліферативним процесам міометрія і швидкому росту матки, що призвело до розвитку ЛМ гігантських розмірів, а також до виражених атеросклеротичних змін черевної аорти і магістральних судин нижніх кінцівок.

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет 2-го типу, хронічна артеріальна гіпертензія й ожиріння з класичною клінічною картиною метаболічного синдрому призвели як до розвитку лейоміоми матки, так і до атеросклеротичних змін черевної аорти і магістральних судин нижніх кінцівок (синдром Лериша) у даному конкретному випадку.

2. Комплексне клініко-лабораторне і спеціальні інструментальні методи обстеження дозволили успішно провести у КОКЛ симультантне двоетапне хірургічне втручання (пангістеректомія і тромбоендартеріектомія біфуркації черевної аорти), що сприяло відновленню кровотоку у нижніх кінцівках і одужанню пацієнтки.

3. Успішне проведення лікування у даному клінічного випадку стало можливим завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди спеціалістів КОКЛ як на етапі комплексного обстеження і встановлення діагнозу, так і під час проведення симультантної операції.

4. Профілактика і своєчасна терапія метаболічного синдрому зменшує вірогідність виникнення атеросклеротичних змін судин і проліферативних процесів у матці й розвитку лейоміоми.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Клюзко Іван В'ячеславович – КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»; тел.: (067) 266-66-88. E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net

Абраменко Артем Володимирович – Відділення судинної хірургії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»; тел.: (063) 109-62-21. E-mail: artem1984@ukr.net

Супрунюк Катерина Вікторівна – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: katerynkaS93@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1363-311X

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Klyuzko Ivan V. – CNO KCC «Kyiv Regional Clinical Hospital»; tel.: (067) 266-66-88. *E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net*

Abramenko Artem V. – Department of Vascular Surgery, CNO KCC «Kyiv Regional Clinical Hospital»; tel.: (063) 109-62-21. *E-mail: artem1984@ukr.net*

Supruniuk Kateryna V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: katerynkaS93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-311X

ПОСИЛАННЯ

- Soave I, Marci R. From obesity to uterine fibroids: an intricate network. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(11):1877-9. doi: 10.1080/03007995.2018.1505606.
- Moon K-H, Ryu S-K, Kim K-K, Heu-Sun Suh, In Cheol Hwang, Department of the Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea. Relationship between Metabolic Syndrome and Uterine Fibroids in Premenopausal Korean Women. *Korean J Fam Pract.* 2013;3(4):437-41.
- Sun K, Xie Y, Zhao N, Zengning Li. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):404-10. doi: 10.3892/etm.2019.7575.
- Strzalkowska B, Dawidowicz M, Ochman B, Świętochowska E. The role of adipokines in leiomyomas development. *Exp Mol Pathol.* 2021;123:104693. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104693.
- Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, Marchbanks PA. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):541.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.12.013.
- Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM, Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):492.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.008.
- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMr1209993.
- Soave I, Marci R. Uterine leiomyomata: the snowball effect. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):1909-11. doi: 10.1080/03007995.2017.1372174.
- Shikora SA, Niloff JM, Bistrrian BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutr.* 1991;7(4):251-5.
- Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Migliaretti G, Berchiappa P, Deltetto F. Laparoscopy and body mass index: feasibility and outcome in obese patients treated for gynecologic diseases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):576-82. doi: 10.1016/j.jmig.2010.04.002.
- Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2004;10(3):207-20. doi: 10.1093/humupd/dmh019.
- Moravec MB, Yin P, Ono M, Coon 5th JS, Dyson M, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):1-12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Wei JJ, Chiriboga L, Mittal K. Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2005;84(2):474-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.142.
- Hou ZM, Sun Q, Liu Y-Z, Chen T-F, Tang N. Effects of insulin resistance on myometrial growth. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1552-7.
- Sadlonova J, Kostal M, Smahelova A, Hendl J, Starkova J, Nachtigal P. Selected metabolic parameters and the risk for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(1):50-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.01.022.
- Arnold M, Arnold Y, Alfonso Y. Screening and prevention of type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Cuban J Hygiene Epidemiol.* 2012;50(3):380-91.
- Perez C. Epidemiological view of diabetes mellitus. situation in Venezuela. *Epidemiological registry and registry proposal. Early detection programs. Venezuelan J Endocrinol Metabol.* 2012;10(1):3.
- Li B, Takeda T, Tsujii K, Kondo A, Kitamura M, Wong TF, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits uterine leiomyoma cell proliferation via an AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(1):87-90. doi: 10.3109/09513590.2012.706668.
- Tadakawa M, Takeda T, Li B, Tsujii K, Yaegashi N. The anti-diabetic drug metformin inhibits vascular endothelial growth factor expression via the mammalian target of rapamycin complex 1/hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway in ELT-3 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 399: 1-8. doi: 10.1016/j.mce.2014.08.012.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(6):253-70. doi: 10.1042/CS20110386.
- Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med.* 2017;281(4):319-36. doi: 10.1111/joim.12584.
- Hur, KY, Lee, MS. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):600-9. doi: 10.1111/jdi.12328.
- 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.
- Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH. Possible involvement of inflammatory/repairative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016;364:415-27.
- Park SB, Jee BC, Kim SH, Cho YJ, Han M. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits leiomyoma cell proliferation through the nuclear factor κ B pathway. *Reprod Sci.* 2014;21(9):1187-95. doi: 10.1177/1933719114542010.
- Wang Y, Feng G, Wang J, Zhou Yu, Liu Y, Shi Y, et al. Differential effects of tumor necrosis factor- α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells. *Hum Reprod.* 2015;30(1):61-70. doi: 10.1093/humrep/deu300.
- Saisho Y. Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(3):196-205. doi: 10.2174/1871530315666150316124019.
- Lei, Y, Yi, Y, Liu, Y, Liu Xia, Keller ET, Qian C-N, et al. Metformin targets multiple signaling pathways in cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36:17. doi: 10.1186/s40880-017-0184-9.
- Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim Yun Jin, Lee Jeong Gyu, Jeong DW, et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. *Med (Baltimore).* 2016;95(46):e5325. doi: 10.1097/MD.0000000000005325.
- Bandarchian F. Risk factors of uterine fibroid among patients in Hospital Selayang Putra Jaya Malaysia. Malaysia: Universiti Putra Malaysia; 2010. 17 p.
- Sivri N, Yalta T, Sayin C. Evaluation of cardiovascular risk factors in women with uterine leiomyoma: is there a link with atherosclerosis. *Balkan Med J.* 2012;29(3):320-3. doi: 10.5152/balkanmedj.2012.002.
- Kong S, Hou J, Xia M. Association of Hyperglycemia, Hyperlipemia with the Risk of Uterine Leiomyomata: A Case-Control Study. *Cancer Cell Research.* 2014;2(5):37-41.
- Bizjak T, Beccic A, But I. Prevalence and Risk Factors of Uterine Fibroids in North-East Slovenia. *Gynecol Obstet (Sunnyvale).* 2016;6:1. doi: 10.4172/2161-0932.1000350.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
- Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol.* 2001;153(1):11-9. doi: 10.1093/aje/153.1.11.
- Shen M, Shi H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:29478. doi: 10.1155/2015/294278.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2022. – Дата першого рішення 15.03.2022. – Стаття подана до друку 20.04.2022