

Репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки

А.Е. МИТИЧКИН¹, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА², Н.Ю. ИВАННИКОВ^{1,2}, В.И. ДИМИТРОВА¹, О.А. СЛЮСАРЕВА¹, С.А. ХЛЫНОВА², В.А. ЛЮБЕШКИНА¹, Т.Г. МУСТАФАЕВА¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Митичкин Александр Евгеньевич – д.м.н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 366-77-19; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 722-63-99; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Иванников Николай Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (903) 136-99-69; e-mail: ivannikov@inbox.ru

Димитрова Валентина Ивановна – к.м.н., заведующая гинекологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (916) 200-51-91; e-mail: dimitrovav@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна – к.м.н., врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (905) 706-03-03; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 280-63-67; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

Любешкина Вера Александровна – врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (916) 359-39-93; e-mail: var.med.ru@yandex.ru

Мустафаева Татьяна Геннадьевна – врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (926) 023-43-88; e-mail: Lady-tatjana1990@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В когортном проспективном сравнительном исследовании изучена эффективность применения мифепристона у пациенток после хирургического лечения миомы матки. Показано, что использование мифепристона в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3-х мес. после оперативного лечения по поводу пролиферирующей миомы матки привело к отсутствию рецидивов заболевания в течение 2-х лет после отмены препарата. Использование препарата мифепристон после эмболизации маточных артерий позволило достоверно уменьшить размеры узла на 25% в течение 12 мес. и на 50% ($p < 0,05$) спустя 24 мес. Комплексное лечение миомы матки, включающее проведение миомэктомии и медикаментозной терапии препаратом мифепристон, позволило реализовать репродуктивную функцию у 46% пациенток, причем родоразрешение через естественные родовые пути произошло у 24% пациенток.

Ключевые слова: миома матки, мифепристон, эмболизация маточных артерий, пролиферирующая миома матки.

Для цитирования: Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Иванников Н.Ю., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Любешкина В.А., Мустафаева Т.Г. Улучшение репродуктивных исходов после хирургического лечения миомы матки. *Медицинский совет.* 2019; 7: 110-118. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reproductive outcomes following surgical removal of uterine fibroids

ALEKSANDR E. MITICHKIN¹, Yulia E. DOBROKHOTOVA², Nikolay YU. IVANNIKOV^{1,2}, Valentina I. DIMITROVA¹, Olga A. SLYUSAREVA¹, Svetlana A. KHLINOVA², Vera A. LYUBESHKINA¹, Tatyana G. MUSTAFAEVA¹

¹ State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of the City of Moscow»: 105187, Russia, Moscow, Fortunatovskaya St., 1

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author information:

Mitichkin Aleksandr Yevgenyevich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Doctor of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Moscow Department of Healthcare»; tel: +7 (495) 366-77-19; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

Dobrokhotova Yulia Eduardovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education « Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (903) 722-63-99; e-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

Ivannikov Nikolay Yurievich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education « Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry

of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Doctor for Obstetrical and Gynecological Care of the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow».

Dimitrova Valentina Ivanovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Gynecological Department of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel: +7 (916) 200-51-91; e-mail: dimitrovav@mail.ru

Slyusareva Olga Alexandrovna – Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel. +7 (905) 706-03-03; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

Khlynova Svetlana Anatolievna – Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (926) 280-63-67; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

Lyubeshkina Vera Aleksandrovna – obstetrician-gynaecologist of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City clinical hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel: +7 (916) 359-39-93; e-mail: vap.med.ru@yandex.ru

Mustafaeva Tatyana Gennadyevna – obstetrician-gynaecologist of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel. +7 (926) 023-43-88; e-mail: Lady-tatjana1990@yandex.ru

ABSTRACT

The cohort prospective comparative study investigated the efficacy of mifepristone use in patients after surgical treatment of uterine myoma. It was shown that the use of mifepristone at a dose of 50 mg/day in a continuous mode for 3 months after surgical treatment for proliferating uterine myoma led to the absence of recurrences of the disease for 2 years after the drug withdrawal. The use of mifepristone after embolization of uterine arteries allowed to significantly reduce the size of the node by 25% during 12 months and by 50% ($p < 0.05$) after 24 months. Complex treatment of uterine myoma, including myomectomy and drug therapy with mifepristone, allowed to realize reproductive function in 46% of patients, and delivery through the natural birth canal occurred in 24% of patients.

Keywords: uterine myoma, mifepristone, uterine artery embolization, proliferating uterine myoma.

For citing: Mitichkin A.E., Dobrokhotova Yu.E., Ivannikov N.Yu., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Lyubeshkina V.A., Mustafaeva T.G. Improvement of reproductive outcomes after surgical treatment of uterine myoma. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 7: 110-118. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки занимает 2-е место в структуре гинекологической заболеваемости [1]. Ее можно выявить у 77% женщин в популяции, причем за последние 10 лет отмечается тенденция к «омоложению» заболевания: в России его распространенность у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5%, в США у женщин в возрасте от 18 до 30 лет – до 43–57% [2, 3–5]. Миома матки оказывает выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщин, но до настоящего времени не существует патогенетически обоснованного ее влияния на фертильность [6, 7].

Ведение пациенток с миомой матки является предметом пристального внимания гинекологов и в нашей стране, и за рубежом [1]. Риск рецидивов после органосохраняющих операций возникает у 15–45% пациенток, причем повторная операция более травматична и сопряжена с высоким интраоперационным риском кровотечения и образования послеоперационных спаек. Именно поэтому большое значение имеет поиск новых возможностей,

позволяющих снизить вероятность повторных оперативных вмешательств [8–10]. Также в послеоперационном периоде необходимо проведение противорецидивной терапии, поскольку хирургическое удаление миоматозных узлов не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива миом. Поэтому в настоящее время остается актуальной проблемой повышение эффективности не только органосохраняющего хирургического лечения миомы матки, но и противорецидивной медикаментозной терапии.

Спорными и дискуссионными моментами использования противорецидивной терапии являются специфические осложнения, связанные с развитием гормональных и биохимических нарушений, кратковременностью курса терапии, рецидивом заболевания после отмены препаратов, а главное – возможность их использования в молодом возрасте. Широкую распространенность в терапии миомы матки получили агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (а-ГнРГ), однако их применение ограничивается в связи с развитием гипозэстрогенных состояний, нарушением минерального обмена, кратко-

временностью курса терапии и рецидивом заболевания после отмены препарата. По мнению большинства исследователей, применение антигестагенов, первым препаратом среди которых стал мифепристон, является многообещающим в лечении миомы матки [11]. В России зарегистрирован Гинестрил – препарат мифепристона 50 мг для приема 1 р/сут. Он обладает существенными преимуществами по сравнению с другими методами лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста, причем не только в качестве адъювантной терапии, но и в качестве единственного лечебного средства в длительном режиме [11].

С учетом весомой доказательной базы эффективности противорецидивной терапии Гинестрилом, его хорошей переносимости и целесообразности применения у пациенток, планирующих беременность, широкий интерес специалистов к данному препарату вполне закономерен [1]. В связи с этим имеется необходимость в анализе частоты возникновения рецидивов заболевания и изучения особенностей реализации репродуктивной функции у пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки и курс адъювантной терапии Гинестрилом.

Цель исследования: улучшить репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки и увеличить срок ремиссии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» ДЗМ. В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 136 женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки с 01.01.2015 г. по 31.03.2016 г. Исследование осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний, конфликт интересов отсутствовал.

Критерии включения в исследование: возраст – 25–45 лет, средний возраст – $33 \pm 5,5$ года; органосохраняющее лечение по поводу миомы матки. Критерии исключения из исследования: возраст – старше 45 лет, аллергические реакции на мифепристон, пациентки, имеющие противопоказания к применению препарата, с отягощенным соматическим анамнезом, заболеваниями печени, гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия). В зависимости от органосохраняющего лечения пациентки были разделены на группы (табл. 1).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные;

факт курения и употребления алкоголя; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; УЗИ с доплерометрией; общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

Применялся клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенностей течения и длительности заболевания. Оценка соматического статуса проводилась с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; коагулограмму; определение группы крови, резус-фактора; бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало: трансагинальное и трансабдоминальное УЗИ органов малого таза с доплерометрией.

Материал для морфологического исследования забирался во время применения инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия).

С учетом клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов (по классификации FIGO 2011 г.), заинтересованности в сохранении репродуктивной функции 136 пациенткам было проведено органосохраняющее оперативное вмешательство.

110 пациенткам назначен Гинестрил в дозе 50 мг/сут (1 таблетка) с 1-го дня менструального цикла после оперативного лечения, в непрерывном режиме в течение 3-х мес., с учетом противопоказаний к его применению. 26 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

Основными параметрами эффективности применения Гинестрила считали изменения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после лечения (возникновение рецидивов заболевания).

Оценку переносимости препарата пациентками проводили на основании анализа частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения.

● Таблица 1. Дизайн исследования

● Table 1. Research design

Проспективное сравнительное исследование			
После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
Контроль 1	Группа 1	Контроль 2	Группа 2
Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
16	80	10	30
Период наблюдения – 3, 6, 12, 18 и 24 мес.			

Также проводили оценку реализации репродуктивной функции пациенток (наступление беременности в течение 2-х лет после лечения и ее исход).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания. Средний возраст обследованных женщин составил $33 \pm 5,5$ года (от 25 до 45 лет). При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий во времени наступления менархе и возрасте

начала половой жизни, индексе массы тела, длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях (табл. 2).

При сборе анамнеза было выявлено, что у 40% женщин миома матки имела бессимптомное течение, 60% пациенток беспокоил болевой синдром, у 50% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений, у 45% эти жалобы сочетались. Таким образом, у 81 пациентки из 136 наблюдался болевой синдром разной степени выраженности.

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой шкале (ВРШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) и шкале мимической оценки боли Wong – Baker. 36 пациенток определили по ВРШ испытываемую ими боль как слабую, по ЦРШ степень боли была оценена в 2 балла (можно игнорировать); у 27 пациенток – боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ (мешала осуществлению деятельности); у 18 пациенток – сильная боль по ВРШ, 7 баллов по ЦРШ (мешала удовлетворению основных потребностей).

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

● **Table 2.** Medical and social characteristics of the patients of the compared groups

Группы Параметры	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 16)	Группа 1 (n = 80)	Контроль 2 (n = 10)	Группа 2 (n = 30)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Возраст, годы (M ± m)	34 ± 3,6	30 ± 2,4	39 ± 3,2	38 ± 2,8
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± m)	24 ± 3,8	24 ± 3,5	25 ± 2,8	27 ± 1,2
Менархе, годы (M ± m)	14 ± 1,2	13 ± 2,8	14 ± 0,8	13 ± 2,2
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	18 ± 4,2	17 ± 2,2	20 ± 1,2	18 ± 1,2
Характеристика менструальной функции, n (%): • не нарушена • нарушена	5 (32) 11 (68)	60 (75)* 20 (25)*	1 (10) 9 (90)	2 (6,6) 28 (83,4) #
Болевой синдром (ВРШ, ЦРШ, шкала мимической оценки боли Wong – Baker), n (%): • не выражен • выражен	10 (62) 6 (38)	44 (55)* 36 (45)*	1 (10) 9 (90)	– 30 (100) #
Длительность заболевания (M ± m)	3,5 ± 1,8	6,4 ± 2,6	5,2 ± 3,6	4,8 ± 2,4
Беременности и их исходы: • Роды, n (%) • Артифициальные аборт, n (%) • Выкидыши, n (%) • Внематочные беременности, n (%)	10 (62,5) 5 (31) 3 (18) 2 (12)	40 (20)* 25 (31) 14 (17) 6 (7,5)	10 (100) 6 (60) 5 (50) 1 (10)	30 (100) 18 (60) 5 (16) 4 (13)
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	16 (100)	40 (50)	7 (70)	25 (83)
Бесплодие, n (%): • первичное • вторичное	3 (18) 4 (25)	10 (12,5)* 28 (35)*	– 1 (10)	– 2 (6,6) #
Соматические заболевания, n (%)	12 (75)	19 (24)	9 (90)	28 (93)

* $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; # $p < 0,05$ между 3-й и 4-й группами.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 10 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 88 женщин, у 47 из них отмечались заболевания шейки матки, у 41 – воспалительные заболевания органов малого таза.

Соматический анамнез был отягощен у 68 пациенток: у 44 выявлена постгеморрагическая анемия, у 3 – ожирение, у 9 – заболевания желудочно-кишечного тракта, у 12 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина варьировал от 90 до 136 г/л (средний – $110 \pm 15,6$ г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов – в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии не выявлено.

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 6 до 16 нед. (в среднем – $10 \pm 3,1$), количество миоматозных узлов – от 1 до 10 ($3,4 \pm 1,4$), размеры миоматозных узлов – от 2 до 10 см ($5,5 \pm 2,4$).

В зависимости от клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов (по классификации FIGO 2011 г.), заинтересованности в сохранении репродуктивной функции пациенткам проведено хирургическое органосохраняющее лечение. 48 пациенткам с субсерозно-интрамуральной миомой (класс 5–7 по FIGO 2011 г.) проведена миомэктомия лапароскопическим доступом; 8 пациенткам с субсерозно-интрамуральной миомой (класс 6–7) – вагинальная миомэктомия; 24 пациенткам с интрамуральной миомой (класс 3–4) – миомэктомия лапаротомным доступом; 16 пациенткам с субмукозной миомой (класс 0–1) – гистероскопическая миомэктомия; 40 пациенткам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, с субмукозно-интрамуральной миомой (класс 2–4) – эмболизация маточных артерий (ЭМА).

Интра- и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось. Менструальный цикл восстанавливался в течение 14–21 сут после операции.

С 1-го дня менструального цикла 80 пациенткам после миомэктомии назначен препарат Гинестрил в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес.

У 96 (100%) пациенток при гистологическом и иммуногистохимическом (ER, PR, Ki-67, Bcl-2, VEGF) исследовании миоматозных узлов выявлена пролиферирующая миома матки.

У 20 пациенток с интрамуральной миомой (класс 3–4) после ЭМА прием Гинестрила начинался с 1-го дня менструального цикла в непрерывном режиме в течение 3 мес., у 10 пациенток с субмукозно-интрамуральной миомой (класс 2) – с 1-го дня менструального цикла после экспульсии (самопроизвольного рождения) миоматозного узла.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил отмечено развитие аменореи у 100% больных. Спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливался нормальный менструальный цикл.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил у 50 пациенток болевой синдром отсутствовал. У 18 пациенток, которых беспокоила сильная боль, через 1 мес. после лечения Гинестрилом отмечалась слабая боль по ВРШ, по ЦРШ ее интенсивность оценивалась в 2 балла. Пациентки могли переносить боль спокойно, без использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Данные симптомы исчезли у пациенток спустя 3 мес. после медикаментозного лечения. У 8 пациенток, отказавшихся от приема Гинестрила спустя 1 мес. после хирургического лечения, интенсивность боли уменьшилась до слабой и умеренной по ВРШ соответственно, до 2–4 баллов по ЦРШ, спустя 3 мес. интенсивность боли не изменилась.

В результате исследования было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 76 (96%) пациенток размеры матки уменьшились по сравнению с таковыми у пациенток, отказавшихся от приема Гинестрила (у них размеры матки даже после проведенного хирургического лечения оставались крупнее нормы).

Объем матки у 96% обследованных женщин уменьшился на $42,1 \pm 5\%$ от исходных размеров матки

● **Таблица 3.** Репродуктивная функция у пациенток сравниваемых групп

● **Table 3.** Reproductive function in female patients of compared groups

Группы	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 16)	Группа 1 (n = 80)	Контроль 2 (n = 10)	Группа 2 (n = 30)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Наступление беременности, n (%)	4 (25)	37 (46)*	–	3 (10)
Замершая беременность, выкидыш, n (%)	3 (75)	3 (8)*	–	–
Роды	1 (25)	34 (91)*	–	3 (100)

* $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; # $p < 0,05$ между 3-й и 4-й группами.

- **Таблица 4.** Течение беременности и родов у пациенток сравниваемых групп
- **Table 4.** Course of pregnancy and childbirth in the patients of the compared groups

Группы	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 4)	Группа 1 (n = 37)	Контроль 2 (n = 0)	Группа 2 (n = 3)
	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Угроза прерывания беременности, n (%)	4 (100)	19 (51)*	-	2 (67)
Угроза преждевременных родов, n (%)	1 (25)	9 (24)	-	1 (33)
Анемия, n (%)	1 (25)	10 (27)	-	1 (33)
Презекламсия, n (%)	-	6 (16)	-	1 (33)
Фетоплацентарная недостаточность, n (%)	1 (25)	3 (8)*	-	1 (33)

* p<0,05 между 1-й и 2-й группами; # p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

после хирургического лечения (p<0,05), по сравнению с пациентками, не получавшими лечение, – на $64,4 \pm 9,6\%$ (p<0,05), причем степень уменьшения размеров матки не зависела от возраста обследуемых женщин.

У 25 пациенток после ЭМА спустя 3 мес. лечения препаратом Гинестрил отмечалось уменьшение миоматозных узлов в среднем на $1,5 \pm 0,4$ см. Данный факт свидетельствует об эффективности ЭМА, дополненной адьювантной терапией.

Побочные реакции на препарат Гинестрил были выявлены у 1 пациентки в виде тошноты в первые 3 дня приема препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при его приеме не отмечалось. Переносимость препарата была хорошей, ни одна пациентка в течение исследования не отказывалась от его приема.

Спустя 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после лечения препаратом Гинестрил рецидивы заболевания выявлены не были.

У 2 пациенток после лапароскопической миомэктомии субсерозно-интрамуральных узлов (класс 5–6), отказавшихся от терапии Гинестрилом, зарегистрирован рецидив заболевания спустя 12 мес. после оперативного лечения, у 8 пациенток – спустя 18 мес., у 12 – через 24 мес.

После ЭМА и курса лечения Гинестрилом рецидив заболевания не выявлен у 30 (100%) пациенток спустя 24 мес., причем миоматозные узлы у 20 пациенток уменьшились до клинически незначимых, их размеры изменились на $3,4 \pm 1,4$ см. Из 10 пациенток, отказавшихся от приема препарата, через 12 мес. зарегистрирован рецидив заболевания у 1 пациентки с субмукозной миомой матки в анамнезе, спустя 18 мес. – у 2, через 24 мес. – у 3. Рецидив заболевания определяли при появлении новых миоматозных узлов и возобновлении роста имеющихся в течение периода наблюдения.

В течение 24 мес. беременность наступила у 37 пациенток из 96 после миомэктомии, 40 пациенток

- **Таблица 5.** Родоразрешение у пациенток сравниваемых групп
- **Table 5.** Delivery resolution in the patients of the compared groups

Группы	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 4)	Группа 1 (n = 37)	Контроль 2 (n = 0)	Группа 2 (n = 3)
	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Через естественные родовые пути, n (%)	-	9 (24)	-	1 (33)
Плановое кесарево сечение, n (%)	1 (100)	21 (57)*	-	2 (67)
Экстренное кесарево сечение, n (%)	-	4 (11)	-	-

* p<0,05 между 1-й и 2-й группами; # p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

не планировали беременность, поэтому и выбором хирургического лечения явилась ЭМА, но у 3 пациенток зарегистрирована незапланированная беременность, закончившаяся своевременными родами (табл. 3).

У 4 (25%) пациенток после миомэктомии без адьювантной терапии препаратом Гинестрил наступила беременность, но лишь у 1 пациентки она закончилась самопроизвольными родами. После хирургического лечения и 3-месячной противорецидивной терапии препаратом Гинестрил беременность наступила у 37 (46%) пациенток, у 34 (91%) закончилась своевременными родами. После ЭМА и терапии препаратом Гинестрил беременность наступила у 3 (10%) пациенток и закончилась родами.

Беременных после хирургического лечения миомы матки следует относить к группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений. Наиболее частым осложнением во всех группах была угроза прерывания беременности – у 19 (51%) беременных после миомэктомии и у 4 (100%) в контрольной группе. Угроза преждевременных родов требовала стационарного лечения каждой 4-й пациентки во всех группах. Среди других осложнений беременности были выявлены анемия – у 27%, преэклампсия – у 16%, фетоплацентарная недостаточность – у 8% (табл. 4). Частота осложненного течения беременности не зависит от предшествующего метода лечения миомы матки. Из 37 (46%) пациенток, у которых наступила беременность, у 34 (91%) беременность завершилась своевременными родами, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Гинестрил на репродуктивный прогноз.

В настоящее время морфофункциональные особенности рубца на матке после консервативной миомэктомии не изучены в достаточной степени, не существует достоверных методов диагностики состоятельности рубца на матке во время беременности, в особенности при выполнении миомэктомии по задней стенке матки. В связи с этим отсутствуют научно обоснованные рекомендации о времени наступления беременности после операции на матке, ведении беременности и родов. Существуют различные мнения по поводу родоразрешения пациенток после миомэктомии через естественные родовые пути.

В данном исследовании вопрос о методе родоразрешения решался в каждом случае индивидуально – в зависимости от совокупности факторов: величины и количества удаленных узлов, их локализации, вскрытия полости матки во время операции, восстановления целостности миометрия с помощью наложения швов, сроков наступления беременности и характера ее течения, наличия сопутствующей соматической патологии (табл. 5).

Самым распространенным методом родоразрешения после миомэктомии было кесарево сечение, которое выполнялось в 68% случаев (с учетом возраста, экстрагенитальных заболеваний, длительности бесплодия). Показаниями к абдоминальному родоразрешению, обусловленными характером предшествующей миомэктомии, являются: расположение рубца по задней стенке матки, где невозможны клиническая и ультразвуковая оценка его состоятельности; наличие рубца после удаления атипич-

но расположенных миоматозных узлов (шеечно-першеечной и интралигаментарной локализации), а также наличие 2-х и более рубцов после энуклеации опухолевых узлов больших размеров. У 57% пациенток кесарево сечение было выполнено в плановом порядке, у 11% – было экстренным, по акушерским показаниям (слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода, преждевременное излитие околоплодных вод на фоне биологической незрелости родовых путей). ЭМА в анамнезе не являлась показанием к оперативному родоразрешению. Критериями отбора пациенток для вагинальных родов являлись отсутствие акушерских показаний и удаление во время предшествующей миомэктомии субсерозных или единичных интерстициальных узлов без вскрытия полости по передней стенке матки. Родоразрешены через естественные родовые пути были 24% пациенток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отдаленных результатов миомэктомии у 80 пациенток, которым в послеоперационном периоде проводилась адьювантная терапия препаратом Гинестрил, показал, что его применение в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3-х мес. после хирургического органосохраняющего лечения по поводу пролиферирующей миомы матки (класс 0–7 по классификации FIGO 2011 г.) привело к достоверному уменьшению объема матки у 96% женщин ($p < 0,05$), независимо от вида оперативного доступа при миомэктомии. Миомэктомия сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, возникающих в 7,7–12,7% наблюдений [12]. Послеоперационное ведение пациенток подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 мес., оптимальным сроком наступления беременности считаются 8–12 мес. после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке. При отсутствии антирецидивной терапии у 48% пациенток в течение 6–12 мес. после операции отмечается рецидив заболевания, что является серьезным фактором риска репродуктивного прогноза [13, 14]. В нашем исследовании в течение 24 мес. после адьювантной терапии рецидивы заболевания не были зарегистрированы, и 46% пациенток смогли реализовать свою репродуктивную функцию. В исследовании А.З. Хашуковой с соавт. (2017) при динамическом наблюдении за 35 пациентками, получавшими терапию Гинестрилом после лапароскопической миомэктомии, через 3–6–9 мес. рецидивы заболевания не были зарегистрированы [1].

Наступление беременностей в 37 (46%) наблюдений, закончившихся своевременными родами у 31 пациентки (91%), свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Гинестрил на репродуктивный прогноз. В проведенном исследовании 68% женщин родоразрешены путем операции кесарева сечения, роды через естественные родовые пути состоялись у 24% пациенток. Данные результаты сопоставимы с результатами других отечественных исследований. По данным Ю.Е. Караваева (2015), путем кесарева сечения родоразрешают 72,6% пациенток после

ГИНЕСТРИЛ®

мифепристон 50 мг

для лечения лейомиомы матки¹

Новые² возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- Способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и матки¹
- Позволяет провести органосохраняющее лечение и сохранить репродуктивную функцию³
- Не вызывает эстрогенного дефицита³
- Однократный суточный пероральный прием¹



На правах рекламы



Мифепристон включен ВОЗ
в перечень основных лекарственных
средств с 2005 года

www.miomynet.ru

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гинестрил®
2. По сравнению с оперативным методом (первая миомэктомия была выполнена в 1840 году)
3. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 13, №3, С.62 – 68



АО «Нижфарм»
Россия, Н.Новгород, Бокс-459, ул. Салганская, 7
Московский офис АО «Нижфарм»
Россия, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 44, стр.4

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ДРУГИХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ. ДАТА ВЫХОДА : 1 КВАРТАЛ 2019 ГОДА

Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил® РУ Р N002340102 от 31.05.2017

Дата выхода: II квартал 2019 г.

миомэктомии. Однако многочисленные зарубежные исследования показывают, что успех влагалищных родов после миомэктомии достигает 89% (Hee-Sun Kim, 2016). Опасения российских акушеров-гинекологов относительно родов у пациенток с рубцом на матке после миомэктомии объясняются отсутствием до сих пор надежных методов оценки состоятельности такого рубца, доказанной низкой информативностью ультразвукового сканирования для определения состоятельности рубца в связи с особенностями репаративных процессов в стенке матки после миомэктомии [15, 16]. Также отмечено, что применение препарата Гинестрил увеличивает безрецидивный период и повышает результативность применения ВРТ [1].

В последние десятилетия широкую популярность в качестве самостоятельного метода приобретает ЭМА [12]. Но до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы по поводу назначения противорецидивной терапии после применения данного метода. Рецидивы после ЭМА наблюдаются в 40% случаев в течение 12 мес., поэтому, по нашим данным, назначение препарата Гинестрил у таких пациенток является обоснованным. Спустя 12 мес. после комплексного лечения (ЭМА + Гинестрил) объем миоматозных узлов уменьшается на 25%, спустя 24 мес. – на 50%, причем отмечается отсутствие рецидивов в течение периода наблюдения.

Прием препарата Гинестрил является обоснованным у женщин, планирующих беременность после миомэк-

томии, т. к. спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливается менструальный цикл, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия препарата на репродуктивную систему [13].

ВЫВОДЫ:

1. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Гинестрил в послеоперационном периоде пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу пролиферирующей миомы матки, с целью предотвращения рецидивов заболевания в течение 24 мес. после отмены препарата.
2. Использование препарата Гинестрил после ЭМА позволило уменьшить число рецидивов заболевания в послеоперационном периоде.
3. Комплексное лечение миомы матки, включающее проведение миомэктомии и терапию препаратом Гинестрил, позволило реализовать репродуктивную функцию у 46% пациенток.
4. Роды *per vias naturalis* произошли у 24% пациенток, получавших адъювантную терапию Гинестрилом после миомэктомии, причем частота осложнений течения беременности не зависит от метода хирургического лечения миомы матки.



Поступила/Received 25.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., Ермилова К.А., Сухова Т.Н. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;13:3-7. [Khashukoeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z., Ermilova K.A., Sukhova T.N. Increase of chances of pregnancy after myomectomy in ART programs. *Medical advice [Meditsinskiy sovet]*. 2017;13:3-7.] (In Russ).
2. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*. 2016;2(31) 04: 1-50. [Andreeva E.N., Ryabinkina T.S., Ryzhova T.E. The Ministry of Health strongly recommends. Review of the new clinical protocol for diagnosis and treatment of uterine myoma. *Status Praesens*. 2016;2(31) 04: 1-50.] (In Russ).
3. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав РФ, 2015. [Uterine myoma: diagnosis, treatment and rehabilitation: clinical guidelines (treatment protocol)]. М.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2015.] (In Russ).
4. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: редакция журнала Status Praesens, 2014. 24 с. [Radzinskiy V.E., Totchiev G.F. Uterine myoma: course on organ preservation. Newsletter. М.: editorial staff of Status Praesens magazine, 2014. 24 p.] (In Russ).
5. Marsh E.E., Ekpo G.E., Cardozo E.R. et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil. Ster.* 2013; 99(7): 1951-1957.
6. Baird D.D., Harmon Q.E., Upson K. et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. *J. Womens Health*. 2015;24(11):907-915.
7. Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical treatment of fibroid for subfertility. *Cochrane database. Syst. rev.* 2012;CD003857.
8. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*. 2013;11(8-9):14-19. [Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Disputable and unresolved issues of treatment and prophylaxis of uterine myoma in patients of reproductive period. *Difficult patient [Trudnyyatsient]*. 2013;11(8-9):14-19.] (In Russ).
9. Политова А.К. Оптимизация хирургического лечения большой миомой матки: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2014. 52 с. [Politova A.K. Optimization of surgical treatment of uterine myoma patients: extended abstract of Doc. of Sci. (Med) Dissertation M., 2014. 52 p.] (In Russ).
10. Laughlin S.K. Individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstet. Gynecol. Author manuscript; available in PMC*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):396-403.
11. Беженарь В.Е., Павлова Н.Г., Прохорова В.С. Возможности применения Гинестрила при неoadъювантной терапии больных репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2008;4:18-21. [Bezhenar V.E., Pavlova N.G., Prokhorova V.S. Possibilities of using Gynestril in neoadjuvant therapy of patients of reproductive age. *Women's health [Zdorov'ye zhenshchiny]*. 2008;4:18-21.] (In Russ).
12. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroid and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4):1215-1223.
13. Exavery A., Mrema S., Shamte A. Levels and correlates of non-adherence to WHO recommended inter-birth intervals in Rufiji, Tanzania. *BMC pregn. Child.* 2012;12:152.
14. Самойлова Т.Е. Перспективы применения мифепристона в лечении миомы матки. Информационный бюллетень. М., 2015. [Samoilova T.E. Prospects of using mifepristone in treatment of uterine myoma. Newsletter. М., 2015.] (In Russ).
15. Караваев Ю.Е. Репродуктивная функция женщин после операции миомэктомии, выполненной разными способами: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2015. [Karavaev Yu.E. Reproductive function of women after myomectomy, performed by different accesses: extended abstract of Cand. of Sci. (Med) Dissertation M., 2015.] (In Russ).
16. Hee-Sun Kim et al. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstet Gynecol. Sci.* 2016 Nov;59(6):454-462.