

# Профілактика рецидивів міоми матки після консервативної міомектомії

Г.О. Толстанова

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

**Мета дослідження:** проведення порівняльного аналізу ефективності й переносимості антигестагенів (міфепристон) й агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (аГнРГ) у складі ад'ювантної терапії для профілактики рецидивів міоми матки після консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 99 пацієнок репродуктивного віку (19–42 роки) з діагностованою міомою матки. Жінок розподілили на три групи (по  $n=33$ ), які балансувались за віком та кількістю міоматозних вузлів. Пацієнткам 1-ї групи з 8-го дня після хірургічного лікування призначали антигестаген міфепристон у дозі 50 мг щоденно протягом 4 міс, 2-ї групи – аГнРГ (трипторелін) по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз у 28 днів протягом 6 міс. До 3-ї, контрольної, групи увійшли жінки, які мали протипоказання до ад'ювантної терапії або відмовились вживати гормональні препарати.

Вплив лікування на розмір матки вивчали за даними ультразвукового дослідження на 8-й день, через 1 і 4 міс після операції, контроль рецидиву – 1 раз на 3 міс протягом 3 років після неї. Факт рецидиву міоми констатували за появи, як мінімум, одного міоматозного вузла понад 1 см у діаметрі.

**Результати.** З другого місяця терапії у 78,8% пацієнок 2-ї групи відзначено симптоми естрогендефіцитних станів. У пацієнок 1-ї групи незначні побічні ефекти зареєстровані тільки у 15,1%, 3-ї групи – у 3–6% ( $p<0,05$ ). Після завершення терапії менструальний цикл відновився у середньому через  $3,3\pm 1,5$  тиж у 1-й і через  $6,2\pm 1$  тиж у 2-й групах пацієнок. У групі контролю менструації відбувались щомісячно у всіх жінок.

Через 1 міс після хірургічного лікування, порівняно з 8-м днем, в усіх трьох групах об'єм матки зменшився у середньому на  $14\pm 2\%$ , через 4 міс подальше зменшення спостерігалось тільки у 1-й і 2-й групах, у групі контролю показники залишались такими, як і в першій місяць після операції.

Протягом першого року після консервативної міомектомії у пацієнок 1-ї та 2-ї груп рецидивів міоми не відзначено, у подальшому кумулятивний ризик був практично однаковий і через 24 міс становив  $12,5\pm 5,2\%$  і  $13,7\pm 8\%$  відповідно. Кумулятивна частота рецидиву у 3-й групі становила  $9,1\pm 5,6\%$  через 6 міс,  $33\pm 8,1\%$  – через 12 міс і  $41,6\pm 9,2\%$  – через 24 міс. Найчастіше вагітність наставала в інтервалі від 1 до 1,5 року після операції, середній інтервал між операцією і заплідненням дорівнював  $13,7\pm 5$  міс.

**Заключення.** Ад'ювантна терапія міфепристонем або аГнРГ після консервативної міомектомії приводить до зниження ризику виникнення рецидиву рівною мірою – у 4,25 раза. Кумулятивна частота рецидиву міоми за 3 роки після операції найнижча у групі жінок, які вживали міфепристон, найвища – у пацієнок без ад'ювантної терапії.

При схожій ефективності з агоністами ГнРГ препарат антипрогестинного ряду відрізняється меншою кількістю побічних ефектів і хорошою переносимістю, більш швидким відновленням менструальної функції, оборотністю гормональних показників і зменшенням об'єму матки. Тому з метою відновлення репродуктивної функції і профілактики ранніх рецидивів міоми матки жінкам після консервативної міомектомії можна рекомендувати проведення ад'ювантної терапії антипрогестинами або агоністами ГнРГ, вибір якої має бути диференційованим та індивідуальним.

**Ключові слова:** міома матки, профілактика, рецидив, ад'ювантна терапія, кумулятивний ризик, міфепристон, агоністи гонадотропін-релізинг-гормону.

## The prevention of recurrence of uterine fibroids after conservative myomectomy

G. O. Tolstanova

**The objective:** to conduct a comparative analysis of the efficacy and tolerability of antigestagens (mifepristone) and gonadotropin-releasing hormone agonists (aGnRH) as part of adjuvant therapy for the prevention of the recurrence of uterine fibroids after conservative myomectomy in women of reproductive age.

**Materials and methods.** The study included 99 patients of reproductive age (19–42 years old) with uterine myoma. The women were divided into three groups ( $n=33$  each), which were balanced by age and the number of myomatous nodes. From the 8th day after surgical treatment, the patients of the 1st group were prescribed the antigestagen mifepristone at a dose of 50 mg daily for 4 months, the 2nd group – aGnRH (triptorelin) 3.75 mg intramuscularly once every 28 days for 6 months. The third, control group included women who had contraindications to adjuvant therapy or refused to take hormonal drugs. The effect of treatment on the uterus size was studied by ultrasound examination on the 8th day and in 1 and 4 months after surgery, the control of the recurrence was performed every 3 months for 3 years after surgery. The fact of myoma recurrence was established when at least one myomatous node more than 1 cm in diameter appeared.

**Results.** From the second month of the therapy, 78.8% of patients in the 2d group had estrogen-deficient symptoms. In patients in the 1st group, minor side effects were registered only in 15.1%, in the 3rd group – 3–6% ( $p<0.05$ ). After the completion of

the therapy, the menstrual cycle restored in  $3.3 \pm 1.5$  weeks in the 1st and  $6.2 \pm 1$  weeks in the 2nd group of patients. All women in the control group had regular menstruations every month.

In 1 month after surgical treatment, compared with the 8th day after operation, the volume of the uterus decreased by  $14 \pm 2\%$  in women in all three groups, in 4 months a further decrease was observed only in the 1st and 2nd groups, in the control group the indicators remained at the same level as in the first month after surgery.

There was no recurrence of myoma during the first year after conservative myomectomy in patients of the 1st and 2nd groups, the further the cumulative risk was almost the same and after 24 months it was  $12.5 \pm 5.2\%$  and  $13.7 \pm 8\%$ , respectively. The cumulative recurrence rate in the 3d group was  $9.1 \pm 5.6\%$  after 6 months,  $33 \pm 8.1\%$  after 12 months, and  $41.6 \pm 9.2\%$  – 24 months. The pregnancy occurred mostly in the interval from 1 to 1.5 years after the operation, the average interval between the operation and fertilization was  $13.7 \pm 5$  months.

**Conclusions.** Adjuvant therapy with mifepristone or aGnRH after conservative myomectomy leads to an equal reduction in the risk of myoma recurrence – in 4.25 times. The cumulative incidence of fibroid recurrence in 3 years after surgery is the lowest in the group of women taking mifepristone, and is the highest one in patients without adjuvant therapy.

With a similar efficacy to GnRH agonists, the antiprogestins have less side effects and good tolerance, faster recovery of the menstrual function, reverse of hormonal parameters and a decrease in uterine volume. Therefore, in order to restore reproductive function and prevent early recurrence of uterine fibroids, women after conservative myomectomy can be recommended to take the adjuvant therapy with antiprogestins or GnRH agonists, the choice of which should be differentiated and individual.

**Keywords:** *uterine myoma, prevention, recurrence, adjuvant therapy, cumulative risk, mifepristone, gonadotropin-releasing hormone agonists.*

## Профилактика рецидивов миомы матки после консервативной миомэктомии Г.А. Толстанова

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа эффективности и переносимости антигестагенов (мифепристон) и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в составе адъювантной терапии для профилактики рецидивов миомы матки после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** В исследование включено 99 пациенток репродуктивного возраста (19–42 года) с диагностированной миомой матки. Женщин распределили на три группы (по  $n=33$ ), которые балансировались по возрасту и количеству миоматозных узлов. Пациенткам 1-й группы с 8-го дня после хирургического лечения назначали антигестаген мифепристон в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 мес, 2-й группы – аГнРГ (трипторелин) по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 6 мес. В 3-ю, контрольную, группу вошли женщины, которые имели противопоказания к адъювантной терапии или отказались принимать гормональные препараты.

Влияние лечения на размер матки изучали по данным ультразвукового исследования на 8-й день, через 1 и 4 мес после операции, контроль рецидива – 1 раз в 3 мес в течение 3 лет после нее. Факт рецидива миомы констатировали при появлении, как минимум, одного миоматозного узла более 1 см в диаметре.

**Результаты.** Со второго месяца терапии у 78,8% пациенток 2-й группы отмечены симптомы эстрогендефицитных состояний. У пациенток 1-й группы незначительные побочные эффекты зарегистрированы только у 15,1%, 3-й группы – у 3–6% ( $p < 0,05$ ). После завершения терапии менструальный цикл восстановился в среднем через  $3,3 \pm 1,5$  нед в 1-й и через  $6,2 \pm 1$  нед во 2-й группах пациенток. В группе контроля менструации проходили ежемесячно у всех женщин.

Через 1 мес после хирургического лечения, по сравнению с 8-м днем, во всех трех группах объем матки уменьшился в среднем на  $14 \pm 2\%$ , через 4 мес дальнейшее уменьшение наблюдалось только в 1-й и 2-й группах, в группе контроля показатели оставались такими, как и в первый месяц после операции.

В течение первого года после консервативной миомэктомии у пациенток 1-й и 2-й групп рецидивов миомы не отмечено, в дальнейшем кумулятивный риск был практически одинаковым и через 24 мес составил  $12,5 \pm 5,2\%$  и  $13,7 \pm 8\%$  соответственно. Кумулятивная частота рецидива в 3-й группе составила  $9,1 \pm 5,6\%$  через 6 мес,  $33 \pm 8,1\%$  – через 12 мес и  $41,6 \pm 9,2\%$  – через 24 мес. Чаше беременность наступала в интервале от 1 до 1,5 года после операции, средний интервал между операцией и оплодотворением был  $13,7 \pm 5$  мес.

**Заключение.** Адъювантная терапия мифепристоном или аГнРГ после консервативной миомэктомии приводит к снижению риска возникновения рецидива в одинаковой степени – в 4,25 раза. Кумулятивная частота рецидива миомы через 3 года после операции самая низкая в группе женщин, принимавших мифепристон, самая высокая – у пациенток без адъювантной терапии. При схожей эффективности с агонистами ГнРГ препарат антипрогестинного ряда отличается меньшим количеством побочных эффектов и хорошей переносимостью, более быстрым восстановлением менструальной функции, обратимостью гормональных показателей и уменьшением объема матки. Поэтому с целью восстановления репродуктивной функции и профилактики ранних рецидивов миомы матки женщинам после консервативной миомэктомии можно рекомендовать проведение адъювантной терапии антипрогестинами или агонистами ГнРГ, выбор которой должен быть дифференцированным и индивидуальным.

**Ключевые слова:** *миома матки, профилактика, рецидив, адъювантная терапия, кумулятивный риск, мифепристон, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.*

Одним з багатьох факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є міома матки (ММ) – найбільш поширена доброякісна пухлина жіночої статеві системи (від 32 до 70% за різними даними), яка знижує репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок [1–3]. У 80% випадків міома спо-

стерігається у жінок репродуктивного віку. Останніми роками відзначається негативна тенденція до «помолодження» цього захворювання. Якщо наприкінці минулого століття ММ виявляли у 30% жінок у віковій групі від 25 до 45 років, то сьогодні ця цифра зросла до 50% [2, 4]. Через значне поширення захворювання і зростаючу

потребу жінок у вирішенні репродуктивних проблем органозберігальне лікування ММ є одним із пріоритетних напрямків сучасної гінекології [1].

За даними багаточисельних досліджень, кумулятивна частота рецидивів ММ становить 44–55% протягом 5 років, досягаючи 85% через 8 років, при цьому у 9–12% пацієток виникає необхідність повторної операції, яка більш травматична і пов'язана з високим інтраопераційним ризиком кровотечі й утворенням післяопераційних спайок [5, 6]. Саме тому великого значення набуває пошук нових можливостей, які дозволять знизити ймовірність повторних оперативних втручань. Оскільки хірургічне видалення міоматозних вузлів не усуває причини їхнього розвитку, а інтраопераційна травма міометрія підвищує ризик рецидивів міоми, проведення протирецидивної терапії у післяопераційний період – необхідна і виправдана профілактика рецидиву пухлини.

Спірними і дискусійними моментами використання протирецидивної терапії є специфічні ускладнення, пов'язані з розвитком гормональних і біохімічних порушень, короткочасністю курсу терапії, рецидивом захворювання після відміни препаратів, а головне – можливістю їхнього використання у молодому віці [7]. З урахуванням сучасної концепції патогенезу ММ як гормонозалежного захворювання з домінуючим впливом прогестерону для профілактики рецидиву пухлини після операції доцільно застосувати гормональну терапію, яка спрямована на коригування як системної, так і локальної дисгормонемії [1, 3, 8]. Її кінцевою метою є зменшення міоматозних вузлів та досягнення позитивної динаміки клінічних проявів захворювання.

Гормонотерапія при ММ може застосовуватись як самостійний органозберігальний метод лікування, а також як ад'ювантний метод для зменшення розмірів міоматозних вузлів перед хірургічним втручанням. До того ж ад'ювантна терапія індукторами регресії міоматозних вузлів дозволяє знизити частоту рецидивів [9].

Традиційно у якості ад'ювантної терапії використовують агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). При достатній ефективності аГнРГ відрізняються великою кількістю побічних ефектів, пов'язаних з розвитком гіпоестрогенних станів, порушенням мінерального обміну, короткотривалістю і тимчасовістю курсу терапії, а також високою ціною, що, у сукупності, обмежує їхнє широке застосування у комплексному лікуванні захворювання [10].

Синтезований у 80-х роках минулого сторіччя міфепристон став значним досягненням репродуктивної ендокринології. На думку більшості дослідників, цей препарат, маючи антипрогестеронову й антиглюкокортикоїдну активність, є багатообіцяючим у лікуванні ММ, адже сприятиме значному зменшенню її об'єму [4, 8, 11]. Порівняно з іншими методами лікування міфепристон має істотні переваги завдяки високій клінічній ефективності і хорошій переносимості, що дозволяє успішно використовувати його при лікуванні ММ у жінок репродуктивного віку, причому не тільки у якості ад'ювантної терапії, але і як єдиного лікувального засобу у тривалому режимі [11].

Ураховуючи вагому доказову базу ефективності протирецидивної ад'ювантної терапії і доцільність її застосування у пацієток після консервативної міомектомії, які планують вагітність, широкий інтерес фахівців до препаратів даної групи цілком закономірний. У зв'язку з цим є необхідність у проведенні порівняльного аналізу частоти кумулятивного ризику і вивчення особливостей реалізації репродуктивної функції у пацієток, які перенесли органозберігальне лікування з приводу ММ та курс ад'ювантної терапії антипрогестинами й агоністами ГнРГ.

**Мета дослідження:** проведення порівняльного аналізу ефективності й переносимості міфепристону й аГнРГ у складі ад'ювантної терапії для профілактики рецидивів ММ після консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети у дослідження включено 99 пацієток репродуктивного віку від 19 до 42 років (середній вік – 34,62±5,9 року) з діагностованою (ехографічно і гістологічно) ММ. Усіх жінок розподілили на три групи по 33 у кожній, які балансувались за віком, кількістю міоматозних вузлів, з урахуванням впливу цих факторів на частоту рецидиву ММ.

Критеріями включення в дослідження слугували репродуктивний вік пацієтки, наявність показань до консервативної міомектомії, згода пацієтки на участь у протоколі дослідження. Показаннями до консервативної міомектомії вважали: великі розміри міоми, швидкий ріст міоматозного вузла, наявність міоми як можливої причини безпліддя, звичне невиношування вагітності при міомі, атипове розташування вузлів, маткові кровотечі, зумовлені міомою, больовий синдром.

Критерії виключення з дослідження: відмова пацієтки на будь-якому етапі дослідження, ад'ювантна терапія до операції, ознаки запального процесу органів малого таза, післяопераційні ускладнення, які утруднюють початок протирецидивної терапії у визначені терміни.

Усі жінки мали обтяжений гінекологічний і репродуктивний анамнез. Наявність або відсутність протипоказань до ад'ювантної терапії визначали у ході комплексного перед- і післяопераційного обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Ретельно вивчали дані анамнезу, менструальну і репродуктивну функції, проводили бімануальне піхове обстеження, виконували загальноклінічні та лабораторні тести, УЗД органів малого таза, оцінювали обсяг оперативного втручання, перебіг післяопераційного періоду, а також проводили додаткові дослідження щодо функціонального стану органів і систем. Достовірних розбіжностей за приведеними показниками не спостерігалось ( $p < 0,05$ ).

Пацієткам 1-ї групи ( $n=33$ ) після хірургічного лікування призначили препарат антипрогестинового ряду міфепристон у дозі 50 мг щоденно протягом 4 міс. У 2-ї групі ( $n=33$ ) використовували препарат групи аГнРГ (діюча речовина трипторелін) по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз у 28 днів протягом 6 міс.

До 3-ї, контрольної, групи ( $n=33$ ) увійшли жінки, яких відібрано за принципом «копі-пара», з числа па-

цієнток, які мали протипоказання до ад'ювантної терапії або відмовились вживати гормональні препарати з різних причин.

Для оцінювання переносимості побічних ефектів ад'ювантної терапії проведено анкетування пацієнток 1-ї і 2-ї груп на 2-у і 4-у місяцях лікування. У зв'язку з тим, що основні побічні ефекти аГнРГ пов'язані з естрогендефіцитним станом, за основу анкети взято шкалу оцінювання тяжкості клімактеричних синдромів, яку було модифіковано для завдань даного дослідження з урахуванням можливих побічних ефектів міфепристону. Ступінь вираженості побічних явищ оцінювали у балах за частотою виявлення: «немає» – 0, «інколи» – 1, «помірно» – 3, «часто» – 4, «дуже часто» – 5 балів.

Контроль гормональних показників (ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, кортизол, тестостерон) проводили до операції, через 1 і 4 міс від початку медикаментозної терапії, а також через 2 міс після її закінчення.

Вплив лікування на розмір матки вивчали за даними УЗД на 8-й день, через 1 і 4 міс після консервативної міомектомії, контроль рецидиву міоми проводили 1 раз на 3 міс протягом 3 років після операції (середня тривалість спостережень  $22 \pm 4$  міс). Факт рецидиву міоми констатували за появи, як мінімум, одного міоматозного вузла понад 1 см у діаметрі.

Математичне і статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica», оцінювання статистичної значущості відмінностей – із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Ступінь кумулятивного ризику рецидиву ММ аналізували за методом Каплана–Мейєра з обчисленням достовірної різниці за допомогою тесту Лог-Ранка. Залежність частоти рецидиву від тих чи інших факторів визначалася методом множинної регресії. Різницю між значеннями вважали достовірною при  $p < 0,05$  і  $p < 0,0001$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток, за якого була виконана консервативна міомектомія, становив  $34,5 \pm 5,36$  роки, переважували жінки віком 30–39 років – 62 (62,6%) особу. Пацієнток у віці до 20 років було 2 (2,02%), від 20 до 29 років – 15 (15,1%), від 40 до 42 років – 20 (20,2%). Частка пацієнток активного репродуктивного віку (20–35 років) серед усіх оперованих становила 57,5%. Середній вік початку статевого життя дорівнював  $22,2 \pm 4,4$  року.

Аналізуючи гінекологічний анамнез обстежуваних жінок, у більшості з них виявлено хронічні запальні захворювання матки і придатків – 44,2%, фонові захворювання шийки матки – 22,8%, аденоміоз – 22,8%, гіперпластичні процеси ендометрія – 7%, синдром полікістозних яєчників – 10%. Порушення менструальної функції (гіперполіменореї, менометрорагії) відзначали у 49% хворих.

Екстрагенітальні захворювання на момент включення у дослідження діагностовано у 66,6% пацієнток, провідними були:

- захворювання травного тракту – 73,7%,

- ендокринно-обмінні порушення (ожиріння, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози) – 37,4%,
- залізодефіцитна анемія – 37,4%,
- хвороби верхніх дихальних шляхів – 32,5%,
- сечовидільної системи – 24,3%.

Статистично значущих розбіжностей між порівняльними групами за цими показниками не відзначено ( $p < 0,05$ ).

Стан репродуктивної функції найгіршим був у пацієнток 2-ї групи: 39,3% не мали жодної вагітності в анамнезі, 66,6% ніколи не народжували. Усього 11 (11,1%) з 99 пацієнток з ММ мали в анамнезі 2 і більше пологів. Також привертала увагу високий відсоток первинного і вторинного безпліддя (43,4%), велика кількість медичних (52,5%) і мимовільних абортів (11,1%).

Показаннями до консервативної міомектомії були:

- великі розміри пухлини (51,5%),
- геморагічний синдром (49,2%),
- безпліддя при ММ (50,5%),
- больовий синдром і синдроми здавлювання суміжних органів (29,25%),
- швидкий ріст вузла (22%),
- субмукозна міома (21,2%),
- міома матки з явищами некрозу вузла в анамнезі (4,3%).

Поєднання зазначених показань було встановлено у 85,5% випадків. Безсимптомний перебіг міоми спостерігався у 23 (23,2%) з 99 хворих, з них 19 жінок не мали скарг, окрім відсутності вагітності при регулярному статевому житті протягом року.

Консервативну міомектомію виконано всім пацієнткам у першу фазу менструального циклу, вибір хірургічного доступу виконували залежно від локалізації вузла і глибини його розташування у міометрії. Величина матки, оцінена під час операції, варіювала від 5 до 20 тиж, у середньому –  $9,89 \pm 3,86$  тиж, розміри пухлини понад 12 тиж – у 38 (38,4%) хворих, кількість виявлених міоматозних вузлів – від 1 до 16 (у середньому –  $3,1 \pm 2$ ).

Післяопераційний період мав неускладнений перебіг у всіх пацієнток, включених у дослідження. Однократну антибіотикотерапію проведено 18 (18,1%) хворим, в інших – тривалість антибіотикопрофілактики від 1 до 7 діб, у середньому –  $4,5 \pm 1,6$  доби.

При гістологічному аналізі видалених тканин міоматозних вузлів просту лейоміому матки виявили у 95% пацієнток, проліферуючу – у 5%, з них 2% у 1-й групі, 1% – у 2-й, 2% – у контрольній.

На 8-й день після операції жінки 1-ї групи починали вживати препарат міфепристон у дозі 50 мг на день, тривалість застосування становила 120 днів (4 міс). Пацієнткам 2-ї групи на 8–9-й день після операції проводили внутрішньом'язову ін'єкцію 3,75 мг препарату групи аГнРГ (трипторелін) і далі 1 раз на 28 днів протягом 4–6 міс, середня тривалість лікування – 5,5 міс.

З другого місяця терапії аГнРГ симптоми естрогенного дефіциту різного ступеня спостерігались у 78,7% пацієнток: приливи більше 3 разів на добу (60,6%), дискомфорт під час статевого життя (39%), прискорене сечовипускання (15%). Різниця у частоті та вираже-



ності побічних ефектів була статистично достовірною між групами ( $p < 0,05$ ).

Для підтвердження зв'язку зареєстрованих явищ з побічними ефектами препаратів, що вживали, враховано дані анкетування контрольної групи пацієнок. Невелика частина пацієнок, що не отримували ад'ювантної терапії (3–6%), також відзначала нестійкий артеріальний тиск, сухість у піхві, прискорене сечовипускання і періодичну нудоту. Проте їхня частота була істотно меншою, ніж у перших двох групах.

Жінки, які вживали міфепристон, відзначали хорошу переносимість препарату, тільки 5 (15,1%) інформували про побічні ефекти з них у формі періодичного головного болю, нудоти, приливів до 1–2 разів на добу. Інтенсивність побічних ефектів за бальною шкалою була достовірно нижче, ніж у пацієнок, які вживали аГнРГ ( $p < 0,05$ ). Усі 5 пацієнок – віком від 38 до 42 років, у той час як у пацієнок молодого віку не спостерігалось ніяких побічних явищ, пов'язаних з вживанням міфепристону.

У всіх пацієнок 1-ї і 2-ї груп під час курсу ад'ювантної терапії не було менструальних кровотеч. Періодичні мізерні мажучі виділення зі статевих шляхів у перший місяць терапії відзначали 4 (12%) пацієнтки 2-ї групи і 3 (9%) – 1-ї групи. Після завершення терапії менструації відновлювалися у середньому через  $3,3 \pm 1,5$  тиж у 1-й групі і через  $6,2 \pm 1$  тиж у 2-й групі. У контрольній групі менструальні кровотечі тривали щомісяця у всіх жінок з незначним одноразовим зсувом у період операції.

Під час аналізу гормональних показників до і після проведення терапії у 1-й групі пацієнок встановлено статистично достовірне зниження рівня прогестерону (з  $28,5 \pm 5,3$  до  $8,4 \pm 2$  МО/мл) при незначному підвищенні рівнів ЛГ, ДГЕА-С і тестостерону ( $p > 0,05$ ). Підвищення концентрації тестостерону і ДГЕА-С було короткотривалим і зворотним.

У 2-й групі виявлено статистично достовірне зниження рівнів ФСГ з  $6,4 \pm 1,3$  до  $3,7 \pm 1,5$  МО/мл, ЛГ – з  $7,4 \pm 1,1$  до  $4,4 \pm 2$  МО/мл, естрадіолу – з  $404 \pm 41,2$  до  $225,5 \pm 8$  пмоль/л, прогестерону – з  $33,5 \pm 4,3$  до  $8,4 \pm 2$  МО/мл. Через 2 міс після лікування рівень прогестерону був нижче (у середньому –  $14 \pm 2,1$  МО/мл), а естрадіолу – вище (у середньому –  $478 \pm 32$  пмоль/л), ніж до лікування, однак відмінності між первинними і кінцевими показниками були достовірними ( $p > 0,05$ ) через різноспрямованість змін. Крім того, у більшості пацієнок концентрація прогестерону через 2 міс після закінчення терапії відповідала рівню другої фази менструального циклу ( $> 15$  МО/мл).

Отримані дані узгоджуються з даними інших досліджень, згідно з якими на тлі лікування міфепристоном відзначається виражена гіпрогестеронемія, а на тлі лікування аГнРГ – зниження концентрації естрадіолу і прогестерону [4, 11, 12]. Отже, міфепристон меншою мірою впливає на гіпоталамо-гіпофізарну систему, ніж аГнРГ, про що свідчить більш швидке відновлення менструальної функції та оборотність змін концентрації гормональних показників. Препарат має достовірно меншу кількість побічних ефектів і легше переноситься пацієнтками.

Вплив лікування на розмір матки вивчали за даними УЗД на 8-й день після консервативної міомектомії, через 1 і 4 міс після операції. Порівняно з 8-м днем, через 1 міс після операції об'єм матки зменшився однаковою мірою у всіх трьох групах – у середньому на  $14 \pm 2\%$ . Це, можливо, відбувалося за рахунок зменшення післяопераційного набряку тканини і формування рубця. Через 4 міс подальше зменшення об'ємів матки спостерігалось тільки у 1-ї і 2-ї групах – у середньому відповідно на  $28 \pm 1,6\%$  і  $29 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі після лікування обсяг матки залишався такий самий, як у перший місяць після операції.

Отримані дані узгоджуються з даними літератури, згідно з якими терапевтичне лікування ММ препаратами аГнРГ або антигестагенами приводить до вірогідного зменшення об'єму матки [4, 6, 8]. Можливо, це відбувається через зменшення перфузії тканини, а також за рахунок скорочення у розмірах мікроскопічних міоматозних вузлів, що залишилися після операції.

Аналіз репродуктивних результатів свідчить, що маткова вагітність настала всього у 12 (12,1%) пацієнок, з них у шести (18%) – у 1-ї групі, у двох (6%) – у 2-ї, у чотирьох (12%) – у контрольній. Цікаво, що 7 з 12 цих жінок (середній вік –  $31,3 \pm 5,8$  року) перед операцією страждали на безпліддя. Нові міоматозні вузли під час вагітності виникли у 2 з 6 пацієнок 1-ї групи та у 3 з 4 жінок групи контролю. Розмір вузлів не перевищував 2,5 см у 1-ї групі і 3,5 см у 2-ї групі. Найчастіше вагітність наставала в інтервалі від 1 до 1,5 року після операції (8 з 12 пацієнок). Середній інтервал між операцією і зачаттям становив  $13,7 \pm 5$  міс.

Вагітність закінчилася пологамі у термін у 8 (66,6%) жінок, з них у п'яти – з 1-ї групи, в однієї – з 2-ї та у двох – з контрольної. У 2 (16,2%) пацієнок фіксували вагітність, що не розвивалась (всі пацієнтки з контрольної групи), у 2 (16,2%) проведено медичний аборт (по одному з 1-ї і 2-ї груп). Невелика кількість випадків не дозволила зробити достовірні висновки про відмінності у частоті вагітностей між 1-ю, 2-ю і контрольною групами.

Порівняльний аналіз кумулятивного ризику рецидиву виникнення ММ проведено за методом Каплана–Мейєра з обчисленням достовірної різниці за допомогою тесту Лог-Ранка. Контроль рецидиву проводили за даними УЗД 1 раз на 3 міс протягом трьох років після операції. Протягом усього періоду спостереження (середня тривалість –  $22 \pm 4$  міс) кумулятивний відсоток рецидиву був достовірно нижче серед пацієнок, які отримували ад'ювантну терапію порівняно з групою контролю. І хоча терапія міфепристоном або аГнРГ не запобігає повністю повторному виникненню пухлини, проте збільшує час перед першою появою нових міоматозних вузлів.

У пацієнок 1-ї і 2-ї груп після операції не відзначали рецидивів пухлини протягом перших 12 міс, у подальшому кумулятивний ризик був практично однаковий і через 24 міс становив  $12,5 \pm 5,2\%$  і  $13,7 \pm 8\%$  відповідно. Кумулятивна частота рецидиву у контрольній групі становила  $9,1 \pm 5,6\%$  через 6 міс,  $33 \pm 8,1$  – через 12 міс і  $41,6 \pm 9,2\%$  – через 24 міс. Відносний ризик рецидиву між 1-ю, 2-ю і контрольною групами становив 4,25.

## Розрахунок відносного ризику виникнення рецидиву міоми матки при застосуванні і без ад'ювантної терапії

Показник	1-а і 2-а групи	Контрольна група
Число пацієнок без рецидиву	58	16
Число пацієнок з рецидивом	8	17
Відносний ризик	4,25	
95% довірчий інтервал	Від 2,05 до 9,4	
Z-критерій	3,89	
Рівень значущості	p=0,0001	

Отже, ризик виникнення рецидиву ММ без ад'ювантної терапії виявився у 4,25 раза вище, ніж при застосуванні антигормональних препаратів. Збільшення ризику статистично достовірно (таблиця).

Багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що статистично значущий вплив на ризик виникнення рецидиву пухлини справляють: наявність або відсутність ад'ювантної терапії, кількість міоматозних вузлів більше трьох, швидкий ріст пухлини до операції. Вік пацієнтки в інтервалі 30-40 років поєднується зі збільшенням ризику росту ММ після операції на 10%. Ймовірність рецидиву міоми істотно не залежить від паритету, об'єму матки, розміру максимального вузла і сукупного діаметра всіх вузлів.

## ВИСНОВКИ

1. Ад'ювантна терапія міфепростоном або аГнРГ після консервативної міомектомії не запобігає повністю повторному виникненню пухлини, проте приводить до зниження ризику рецидиву міоми у

4,25 раза, що збільшує час ремісії, надаючи пацієнткам можливість реалізації репродуктивної функції. Кумулятивна частота рецидиву міоми за 3 роки після операції найнижча у групі жінок, які вживали міфепростон, найвища – у пацієнок без ад'ювантної терапії.

2. У ході дослідження виявлена схожа клінічна ефективність міфепростону і агоністів ГнРГ, проте препарат антипрогестинного ряду відрізняється меншою кількістю побічних ефектів і хорошою переносимістю, отже, меншою мірою впливає на гіпогаламо-гіпофізарну систему. Про це свідчить більш швидке відновлення менструальної функції, оборотність гормональних показників і зменшення об'єму матки.

3. З метою відновлення репродуктивної функції і профілактики ранніх рецидивів міоми матки жінкам після консервативної міомектомії можна рекомендувати проведення ад'ювантної терапії антипрогестинами або агоністами ГнРГ, вибір якої має бути диференційованим та індивідуальним.

## Відомості про автора

**Толстанова Галина Олександрівна** – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (093) 611-07-84

## Information about the author

**Tolstanova Galina O.** – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04412, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (093) 611-07-84

## Сведения об авторе

**Толстанова Галина Александровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (093) 611-07-84

## ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Kosey NV, Mogilevsky DM et al. Modern aspects of organ-preserving therapy for uterine leiomyoma. *Women's reproductive health*. 2006;25(1):123-9.
- Baird DD, Harmon QE, 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):907-15.
- Zalizniak VO, Barkovsky DE. Modern views on the treatment of uterine fibroids: a textbook. Zaporozhye State Medical University; 2010. 115 p.
- Mitichkin AE, Dobrokhotova YE, Ivanikov NY, Dimitrova VI, Slyusareva OA et al. Reproductive outcomes after surgical treatment of uterine fibroids. *Medical advice*. 2019;7:110-18.
- Yi YX, Zhang W, Guo WR et al. Meta-analysis: the comparison of clinical results between vaginal and laparoscopic myomectomy. *Archives of Gynecol, and Obstet*. 2011; 283(6):1275-89.
- Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER 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):1951-7.
- Lebedev VA, Davydov AI, Pashkov VM. Controversial and unresolved issues of treatment and prevention of uterine fibroids in patients of the reproductive period. *Difficult patient*. 2013;11(8-9):14-9.
- Potapov VO, Medvedev MV, Donska YuV, Ruban NK. Prediction of recurrences of uterine leiomyomas and the effectiveness of new methods of organ-preserving treatment. *Medical perspectives*. 2012;17(4):44-8.
- Vasilchenko NN, Firichenko VN. Treatment of patients with uterine fibroids and its effectiveness. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 2: 7-10.
- Babaeva NA, Ashrafyan LA, Antonova IB, Aleshikova OI, Ivashina SV. The role of hormonal disorders in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2017; 1:76-82.
- Medvedev MV. Immunological assessment of myoma tissue and myometry in patients with leiomyoma of the uterus with hypotension, hyperestrogenic masses, supplemented with different schemes for the treatment of analogs to gonadotropin-releasing hormone. *Morphology*. 2012; 6(1):43-9.
- Lebedeva YA, Troik EB, Molchanov OL, Fedotov YN. Possibilities of using antigestagenic therapy in medical practice. *Journal of Obstetric and Women's Diseases*. 2019; 68(2):51-8.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2021. – Дата першого рішення 04.10.2021. – Стаття подана до друку 08.11.2021