

SUMMARY

SAFE MEDICAL ABORTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

POSOKHOVA S.P., TURENKO A.V., NADEZHDIR
M.V., VAPNYARCHUK O.V.

This article presents the results of a safe medical abortion in the second trimester. Worldwide 10-15% of all induced abortions occur in the second trimester, two-thirds of all major complications occur due to these procedures. To date, there is no universal internationally agreed upon regimen for medical abortion in the second trimester of pregnancy.

Material and methods. Interruption of pregnancy conducted 94 women in the second trimester pregnancy 13-21 week in connection with multiple malformations of the fetus. Scheme interruption included administration of 200 mg of mifepristone orally and in 24-48 hours of the application of the required number of doses of 400 mcg misoprostol

sublingually every 3 hours until complete expulsion of the fetus and placenta without operative intervention and use of oxytocin.

Results. The highest percentage of abortions occurred in the period 18-21 week – 72.2 per cent. According to our data, the number of doses of misoprostol (2 to 11) for the complete expulsion of the fetus and of the placenta depended on the pregnancy. For women who did not give birth, the most favorable was the time of interruption of pregnancy of 13-15 weeks (3 doses of misoprostol and abortion up to 6 hours). For parous women, in all term of pregnancy average number of doses of misoprostol ranged from 3,2 -3,75 and abortion averaged from 6.0 to 8.25 hours. Surgical intervention (curettage) was performed in 3 cases, 3.2% for reason of incomplete abortion and bleeding.

Conclusions. Thus, a successful safe medical abortion was at 96.8% of cases.

Key words: pregnancy, second trimester, mifepristone, misoprostol, safe abortion.

УДК 618.14-006.363.03-08

РАКША І.І., КОЛЕСНІЧЕНКО І.С., БАРАНЕЦЬКА І.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м.Київ

СЕЛЕКТИВНІ МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ПРОГЕСТЕРОНУ ЯК НОВИЙ КРОК В ЛІКУВАННІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

В статті вивчено вплив селективних модуляторів рецепторів прогестерону на лейоміому матки. Уліпристал ацетат є селективним модулятором рецепторів прогестерону, поряд зі зменшенням об'єму лейоміоми, ефективно запобігає матковій кровотечі та анемії, не викликає побічних ефектів, пов'язаних з дефіцитом естрогенів.

Мета дослідження - покращити результати хірургічного лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Матеріал та методи дослідження. Всім обстеженим пацієнткам проведена консервативна міомектомія лапаротомічним доступом, комплексна реабілітаційна терапія в ранньому та пізньому післяопераційному періодах, вивчені ранні та віддалені результати.

В залежності від методу лікування пацієнтки були розподілені на дві групи: I групу склали 20 жінок з лейоміомою матки, які отримували лікування уліпристал ацетатом напередодні хірургічного лікування протягом 3 місяців, II групу - 20 жінок з лейоміомою матки, яким було проведено хірургічне лікування, без застосування уліпристала ацетата.

Результати дослідження та їх обговорення. Патогенетичним чинником у виникненні лейоміоми матки є локальна гіперестрогенія, гіперпрогестеронемія з незбалансованою відносною гіперпролактинемією та зміненим співвідношенням естрадіол/прогестерон до 0,053 (в 5,4 рази вище норми).

Застосування протягом 3 місяців уліпристал ацетата перед проведенням консервативної міомектомії є патогенетично доцільним. Значне зменшення пухлини настає при розмірах міоматозного вузла від 3 см. Уліпристал ацетат пригнічує проліферативну і мітотичну активність та індукцію апоптоза.

Висновки. Призначення доопераційного лікування жінкам з лейоміомою матки призвело до нормалізації концентрації гонадотропних та статевих гормонів, дозволило зменшити крововтрату та більш ефективно провести хірургічне лікування.

Ключові слова: лейоміома матки, селективні модулятори рецепторів прогестерону, уліпристал ацетат.

Проблема патогенезу гормон-залежних пухлин та гіперпластичних процесів, які розвиваються в тканинах статевих органів жінок, продовжує залишатись однією із найбільш актуальних в сучасній гінекології. До теперішнього часу залишається дискусійним, чи є лейоміома матки (ЛМ) гормонально залежним захворюванням [3]. Більшість дослідників вважають, що естрогени впливають на ріст міоми матки, однак немає даних, щоб розглядати пухлину матки тільки як наслідок гіперестрогенії, так як у значної частини хворих з ЛМ рівень естрогенів відповідає нормі, або навіть нижчий за неї [2].

Результати досліджень останніх років показали значну роль прогестерона в патогенезі лейоміоми матки [3, 5]. Таким чином, прогестерон здатний подвійним чином впливати на лейоміому: 1 - блокувати дію естрогенів, пригнічувати експресію їх рецепторів, 2 - безпосередньо діяти через свої рецептори [4, 7].

Враховуючи вище наведене, на сьогодні переглянута існуюча раніше концепція про провідну роль естрогенів в патогенезі ЛМ. При цьому слід відмітити, що естрогени виконують допоміжну функцію, тобто забезпечують можливість прогестерону проявляти свою активність до росту та розвитку ЛМ.

В теперішній час залежно від рецепторного апарату тканин та гормональних змін розробляються і удосконалюються два основних напрямки лікування ЛМ: консервативний і хірургічний, при цьому в низці випадків вони є взаємодоповнюючими. З'явилися роботи, які вказують на доцільність застосування селективних модуляторів рецепторів прогестерону для консервативного та передопераційного лікування ЛМ. Селективні модулятори відносять до нового класу ліганд-прогестеронових рецепторів. Вони сприяють зменшенню об'єму матки, зменшують проліферативні та посилюють апоптичні ефекти, гальмують чинники росту та редукції кровотечі [1, 6].

Відомо, що ЛМ є прогестеронзалежним патологічним процесом. Імуногістохімічні дослідження доводять, що біля 90,0% клітин проліферативних лейоміом містять активні рецептори прогестерону, які являються стимулятором епідермального чинника росту, інсуліноподібного чинника росту – головних мітогенів лейоміоми і антиапоптичного протоонкогена Bcl-2, тим самим прогестерон сприяє росту міоми. В секретор-

ну фазу циклу експресія маркерів проліферації в клітинах ЛМ підвищується, а активність апоптозу, відповідно, знижується [6].

Питання про гормональну доопераційну підготовку хворих з ЛМ дискутується у всіх країнах: позитивним моментом є зменшення розмірів вузлів, погіршення їх кровопостачання, а значить полегшення техніки операції. Від'ємним моментом є побічні реакції організму на терапію, дороговизна препарату, необхідність відтермінувати операцію на 2-3 місяці. Ми вирішуємо це питання в індивідуальному порядку.

Метою дослідження було покращити результати хірургічного лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 40 жінок з ЛМ віком від 22 до 45 років. Комплексне обстеження включало: клініко-параклінічні дослідження, гормональні, ендоскопічні, ультразвукові, рентгенологічні, доплерометричні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, мікробіологічні.

Основними скаргами у жінок при зверненні були: біль внизу живота, порушення менструального циклу (аномальні маткові кровотечі – у 35 (87,5%) пацієнток), неплідність – у 40 (100,0%), із них у 27 (67,5%) визначалась первинна, в той час, як вторинна – у 13 (32,5%), із них у 6 (15,0%) обстежених в анамнезі були самовільні викидні, порушення сечовиділення - у 3 (7,5%) жінок.

Показаннями до хірургічного лікування були: неплідність на тлі ЛМ 40 (100,0%), великі 21 (52,5%) та/або численні міоматозні вузли середнього розміру 19 (47,5%), порушення менструального циклу 26 (65,0%) та функції суміжних органів 6 (15,0%).

Всім обстеженим пацієнткам проведена консервативна міомектомія лапаротомічним доступом, комплексна реабілітаційна терапія в ранньому та пізньому післяопераційному періодах, вивчені ранні та віддалені результати.

В залежності від методу лікування пацієнтки були розподілені на дві групи: I групу склали 20 жінок з ЛМ, які отримували лікування уліпристал ацетатом напередодні хірургічного лікування протягом 3 місяців, II групу - 20 жінок з ЛМ, яким було проведено хірургічне лікування, без застосування уліпристала ацетата.

Ми користувалися тим, що уліпристал ацетат є селективним модулятором рецепторів прогестерону, поряд зі зменшенням об'єму ЛМ, ефективно запобігає матковій кровотечі та анемії, не викликає побічних ефектів, пов'язаних з дефіцитом естрогенів.

Результати дослідження та їх обговорення

Гормональне обстеження хворих з ЛМ виявило абсолютну гіперестрогенію протягом всього менструального циклу. Концентрація естрадіолу у цих хворих у фолікулярній фазі в 1,58 рази перевищувала норму в порівнянні зі здоровими жінками, в лютеїновій – в 1,6; рівень прогестерону був нижче в 3,3 рази, співвідношення естрадіол/прогестерон склало 0,053, що в 5,37 раз вище норми. У 23% хворих спостерігалось підвищення концентрації тестостерону та пролактину. У жінок з ЛМ відзначався достовірно вищий рівень гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) у сироватці крові в I фазу циклу порівняно зі здоровими невагітними жінками майже у 2 рази.

Розміри матки у обстежених пацієнток до операції в I групі склали 727,4 (506,8; 925,4) см³, в II групі – 714,4 (517,3; 843,5) см³. Загальний об'єм матки у обстежених жінок був збільшений за рахунок наявності різних за розмірами, та локалізацією лейо-міоматозних вузлів.

З метою підготовки хворих до хірургічного лікування нами застосовувався уліпристал ацетат протягом 3 місяців перед хірургічним втручанням.

Під впливом проведеного нами лікування відбувалася нормалізація секреції естрадіолу у жінок I групи, які отримували протирецидивну терапію. В II групі хворих рівень естрадіолу залишався достовірно вищим в I фазу циклу, тоді як в перiovуляторний період та в II фазу циклу він знижувався і відповідав показникам здорових жінок. Що стосується прогестерону, то його концентрація нормалізувалася в перiovуляторний період у жінок обох груп.

Застосування нами уліпристал ацетата у жінок I групи показало позитивні клінічні ефекти: відсутність кровотечі - у 92,0% жінок, зменшення об'єму матки у 36,0% пацієнток, зменшення чи/або відсутність болю у 100,0%. При застосуванні уліпристал ацетата середній час до настання аменореї становив 7 днів. При контрольному дослідженні

через 3-6 місяців всі пацієнтки відмічали хорошу переносимість препарату, відсутність побічних реакцій та негативних змін в клінічних аналізах та цитологічних показниках ендометрія (відстрочено через 3 місяці проводилась пайпель-біопсія ендометрія).

У жінок I групи в 32,3% випадках виявлено значне зниження проліферативної (Ki-67) і мітотичної активності ГМК зі значною індукцією апоптоза на відміну від жінок II групи.

При порівнянні тканин, що були отримані під час операції (міоматозні вузли, міометрій) у обстежених жінок, шляхом проведення гістологічних та імуногістохімічних досліджень встановлено, що більш значне склерозування та гіалінізація периваскулярної зони росту та редукція мікроциркуляторного русла визначалась у жінок I групи, які застосовували 3 місяці уліпристал ацетат перед операцією. Під час оперативного втручання зменшувалась крововтрата: у жінок I групи вона в середньому склала $75 \pm 3,4$ мл в той час як у жінок II групи крововтрата була вище і складала $150 \pm 4,5$ мл ($p < 0,05$).

Під час визначення естроген- та прогестеронових рецепторів у обстежених жінок в міоматозних вузлах нами було встановлено, що підвищений локальний рівень естрогенів стимулює експресію рецепторів прогестерону, що обумовлює проліферативну активність в міоматозних вузлах. При морфологічних дослідженнях в міоматозних вузлах, розмірами більше 3,0 см з явищами проліферації визначалась більша експресія прогестеронових рецепторів, що підтверджувала той факт, що під час призначення нами уліпристала ацетата жінкам з міоматозними вузлами більше 3,0 см вони мали тенденцію до зменшення (розміри домінантних вузлів зменшились в середньому на $3,5 \pm 0,4$ см в діаметрі), в той час як міоматозні вузли без явищ проліферації та до 3,0 см не змінювали свої розміри.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що уліпристал ацетат в дозі 5 мг в день з тривалістю прийому 12 тижнів є ефективним лікарським засобом при лікуванні лейоміоми матки, яка проявляється вираженою симптоматикою у жінок репродуктивного віку з метою підготовки їх до хірургічного лікування, що особливо важливо при проведенні органозберігаючих операцій.

Обстежені нами жінки були зацікавлені у відновленні репродуктивної функції і настання вагітності безумовно вважалось нами як головний ефект після комбінованого лікування (гормонального та хірургічного). Під час вивчення віддалених результатів через 6-8 місяців встановлено, що 2 (5,0%) жінки завагітніли після 6 місяців після операції, 5 (12,5%) через 8 місяців, 10 (25,0%) жінок протягом 1 року після операції запобігали вагітності.

Таким чином, сучасні принципи лікування лейоміоми матки полягають в удосконаленні та впровадженні в практику комбінованого лікування, що включає застосування напередодні операції гормональних засобів, зокрема уліпристал ацетату, що зменшує больовий синдром, припиняє кровотечу, що в свою чергу зменшує анемізацію пацієнток, полегшує проведення органозберігаючих оперативних втручань, що збільшує їх ефективність, зменшує ризик післяопераційних ускладнень, скорочує терміни перебування хворих в стаціонарі, і головне - дає можливість жінкам репродуктивного віку реалізувати дітородну функцію.

Висновки

1. Визначення тактики лікування жінок з лейоміомою матки безумовно потребує індивідуального підходу з урахуванням: морфофункціонального стану репродуктивної системи, віку, розмірів вузлів та їх локалізації, гормонального гомеостазу, маркерів проліферації та експресії прогестеронових рецепторів.
2. Патогенетичним чинником у виникненні лейоміоми матки є локальна гіперестрогенія, гіперпрогестеронемія з незбалансованою відносною гіперпролактинемією та зміненим співвідношенням естрадіол/прогестерон до 0,053 (в 5,4 рази вище норми).
3. Застосування протягом 3 місяців уліпристал ацетата перед проведенням консервативної міомектомії є патогенетично доцільним. Значне зменшення пухлини настає при розмірах міоматозного вузла від 3 см. Уліпристал ацетат пригнічує проліферативну і мітотичну активність та індукцію апоптоза.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнацька А. Г. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку : Огляд літератури / А. Г. Корнацька, Ракша І. І., Колесніченко І. С., Чубей Г. В. // Здоровье женщины – 2015. № 1. - С.10-12.
2. Корнацька А. Г. Відновлення репродуктивної функції після комбінованого лікування із застосуванням дифереліну у хворих з лейоміомою матки / А. Г. Корнацька, І. С. Іванюта. // Здоровье женщины – 2012. № 1.- С.199-200.
3. Ланчинский В. И. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / В. И. Ланчинский, А. И. Ищенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 5/6. – С. 64–69.
4. Попов А. А. Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки / А. А. Попов, О. В. Маганските, Т. Н. Мананникова // Русс. Вестник акушера-гинеколога. – 2014. – том.14 №5. – С.111-114.
5. Тихомиров А. Л. Новые возможности в комплексном консервативном лечении больных миомой матки / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Пробл. репродукции. – 2006. – № 5. – С. 39–42.
6. Тихомиров А. Л. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата /
7. А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, О. В. Манухин // Гинекология. – 2014. - №2. – Т.16. – С.29 – 33.
8. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review / A. A. Arslan, L. I. Gold, K. Mittal [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, N 4. – P. 852–863. 3
9. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception / Y. Khalaf, C. Ross, T. El-Toukhy [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21, N 10. – P. 2640–2644.

Поступила 27.06.2016

РЕЗЮМЕ

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ
ПРОГЕСТЕРОНА КАК НОВЫЙ ШАГ В ЛЕЧЕНИИ
ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

*РАКША И.И., КОЛЕСНИЧЕНКО И.С.,
БАРАНЕЦКАЯ И.А.*

В статье изучено влияние селективных модуляторов рецепторов прогестерона на лейомиому матки. Улипристал ацетат является селективным модулятором рецепторов прогестерона, наряду с уменьшением объема миомы, эффективно предотвращает маточные кровотечения и анемию, не вызывает побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов.

Цель исследования - улучшить результаты хирургического лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования. Всем обследованным пациенткам проведена консервативная миомэктомия лапаротомическим доступом, комплексная реабилитационная терапия, изучены ранние и отдаленные результаты.

В зависимости от метода лечения женщины были разделены на две группы: I группу составили 20 женщин с лейомиомой матки, получающие лечение улипристал ацетатом перед хирургическим лечением на протяжении 3 месяцев, II группу - 20 женщин с лейомиомой матки, которым было проведено хирургическое лечение, без применения улипристала ацетата.

Результаты исследования и их обсуждение. К патогенетическим механизмам возникновения лейомиомы матки относятся: локальная гиперэстрогения, гиперпрогестеронемия с несбалансированной относительной гиперпролактинемией и измененным соотношением эстрадиол/прогестерон до 0,053 (в 5,4 раза выше нормы).

Применение в течение 3 месяцев улипристал ацетата перед проведением консервативной миомэктомии патогенетически оправдано. Значительное уменьшение опухоли наступает при размерах миоматозного узла от 3 см. Улипристал ацетат угнетает пролиферативную и митотическую активность и индукцию апоптоза.

Выводы. Назначение дооперационного лечения женщинам с лейомиомой матки привело к нормализации концентрации гонадотропных и половых гормонов, позволило уменьшить кровопотерю и более эффективно провести хирургическое лечение.

Ключевые слова: лейомиома матки, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, улипристал ацетат.

SUMMARY

SELECTIVE MODULATORS OF PROGESTERONE RECEPTORS AS A NEW STEP IN THE TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOMA

*RAKSHA I.I., KOLESNICHENKO I.S.,
BARANETSKA I.O.*

The paper studied the effect of selective progesterone receptor modulators on uterine leiomyoma. Ulipristal acetate is selective progesterone receptor modulator, along with a decrease in volume of fibroids, effectively prevents uterine bleeding and anemia, does not cause side effects associated with estrogen deficiency.

The purpose - to improve the results of surgical treatment of uterine leiomyoma in women of reproductive age.

Materials and methods. All patients studied have performed conservative myomectomy by laparotomy access, comprehensive rehabilitation therapy in early and late postoperative periods, studied early and late results.

Depending on the treatment, patients were divided into two groups: group consisted of 20 women with uterine leiomyoma treated ulipristal acetate on the eve of surgical treatment for 3 months, the second group - 20 women with uterine leiomyoma who underwent surgery without use ulipristal acetate.

Results. Pathogenetic factor in causing uterine leiomyoma is a local hyperestrogenia, hyperprogesteronemia of unbalanced relative hyperprolactinemia and changed the ratio of estradiol / progesterone to 0.053 (5.4 times higher than normal).

The use within 3 months prior ulipristal acetate myomectomy is pathogenetically appropriate. A significant decrease in tumor size occurs when myoma node more than 3 cm. Ulipristal acetate inhibits the proliferative and mitotic activity and induction of apoptosis.

Conclusion. Purpose of the preoperative treatment of women with uterine leiomyoma concentration leads to normalization of gonadotropin and sex hormones, to reduce blood loss and more efficient to conduct surgical treatment.

Key words: leiomyoma, selective modulators of progesterone receptors, ulipristal acetate.