

# Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників

А.Г. Корнацька<sup>1</sup>, М.А. Флаксемберг<sup>2</sup>, О.Ю. Борисюк<sup>1</sup>, Г.В. Чубей<sup>1</sup>, З.І. Россоха<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Хмельницький обласний перинатальний центр

<sup>3</sup>ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

**Мета дослідження:** визначення зв'язку поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1* та прогестерону *PGR* з розвитком лейоміоми матки (ЛМ) та розроблення алгоритму ведення пацієнток, заснованого на результатах УЗД та генетичних досліджень.

**Матеріали та методи.** Комплексно обстежено 90 жінок з інтрамуральною ЛМ віком від 26 до 45 років, що додатково включало визначення наявності поліморфізму *PROGINS* гена *PGR*, поліморфних варіантів *A351G* та *T397C* гена *ESR1*. У подальшому лікування залежало від виявлених поліморфізмів досліджуваних генів, кількості, розмірів міоматозних вузлів (МВ) і їхнього розташування відносно порожнини матки.

**Результати.** У жінок з МВ більш як 40 мм у діаметрі мінорні алелі гена естрогенових рецепторів *ESR1 T397C* виявлено у 87,2% жінок, у той час як у жінок з МВ менше 20 мм їх виявляли у 54,2% випадків ( $p < 0,05$ ). Мінорні алелі локусу *A351G* гена естрогенових рецепторів *ESR1* також виявляли достовірно частіше у жінок з великими МВ порівняно з ЛМ менш ніж 20 мм – відповідно 69,2% проти 37,5% ( $p < 0,05$ ).

Поліморфізм гена регулятора рецепторів прогестерону *PGR Progins* діагностували у 33,3% хворих з малими розмірами ЛМ і від 7,7% до 18,5% – у жінок з великою ЛМ та МВ більше 20 мм у діаметрі при УЗД.

Лікування розпочинали з гормональної терапії і за наявності генотипу *T1/T1* гена *PGR Progins* та відсутності гіперплазії ендометрія за даними гістологічного дослідження призначали гормональну терапію з використанням міфепристон по 50 мг на добу курсом по 3 міс з наступним моніторингом перебігу захворювання.

У разі виявлення поліморфізмів гена *PGR Progins* (генотипи *T1/T2* або *T2/T2*), гіперплазії ендометрія та МВ більше 40 мм призначали агоністи ГнРГ у якості передопераційної підготовки.

За наявності невеликих вузлів, які не деформують порожнину матки, та референтного генотипу гена *ESR1* з метою стабілізації росту МВ рекомендували використання КОК у контрацептивному режимі на шість і більше місяців.

МВ більше 30 мм, які деформують порожнину матки, та наявність мінорних алелів гена рецепторів естрогену *ESR1* були підставою для оперативного лікування такої ЛМ.

У результаті такого підходу частота болювого синдрому знизилася майже в 4,7 разу, порушень менструального циклу у формі гіперполіменореї та АМК – у 8 разів. Суб'єктивно покращення загального самопочуття фіксували 64,4% жінок, «без змін» – 24,4%. І тільки 11,1% пацієнток відзначали погіршення суб'єктивних відчуттів, що було пов'язано з побічними ефектами терапії. Істотно зменшилися розміри МВ у 44,4% хворих, частковий ефект відзначали 26,7% жінок. Росту вузлів у пацієнток під час лікування і після не спостерігали. Вагітність настала у 68,5% хворих і закінчилася пологами у 86,5% випадків.

**Заключення.** Урахування генетичного статусу пацієнтки сприяє покращенню результатів лікування ЛМ. Найбільш ефективним є призначення міфепристон за наявності МВ до 40 мм, у тому числі множинних, коли операція пов'язана з високим ризиком. У разі великих МВ (більше 50 мм) гормональна терапія менш ефективна і може застосовуватися для передопераційної підготовки. Такий підхід дозволяє контролювати симптоми захворювання та зменшити розміри вузлів у 72,2% пацієнток і сприяє настанню вагітності у 68,5% випадків.

**Ключові слова:** лейоміома матки, генетичний ризик, *PGR*, *ESR1*, міфепристон.

## Treatment algorithm for uterine leiomyoma for women of reproductive age taking into account genetic factors

A.G. Kornatska, M.A. Flaksemberg, O.Y. Borysiuk, G.V. Chubei, Z.I. Rossokha

**The objective:** to determine the association of estrogen receptor gene polymorphisms *ESR1* and progesterone *PGR* with the development of uterine leiomyoma (UL) and to develop a patient management algorithm based on the results of ultrasound and genetic studies

**Materials and methods.** Comprehensive examination was made for 90 women with intramural myoma in the age from 26 to 45 years, which additionally included determination of the presence of the Progins polymorphism of the *PGR* gene and polymorphic variants *A351G* and *T397C* of the *ESR1* gene. Further treatment depended on the polymorphisms of the studied genes, the number and size of myomatous nodules (MN) and their position in relation to the uterine cavity.

**Results.** Minor alleles for the estrogen receptor gene *ESR1 T397C* were detected in 87.2% of women with MN over 40 mm in diameter, while they were 54.2% in women with MN less than 20 mm ( $p < 0.05$ ). The minor alleles of *ESR1* gene locus *A351G* were also significantly more common in women with large MN compared to LU less than 20 mm – 69.2% versus 37.5% ( $p < 0.05$ ). The polymorphism of the progesterone receptor regulator gene *PGR Progins* was found in 33.3% of patients with small size LU and from 7.7% to 18.5% in women with large LU and MN larger than 20 mm in diameter at ultrasound.

Treatment was started with hormonal therapy and in the presence of the *T1/T1* genotype of the *PGR Progins* gene and the absence of endometrial hyperplasia according to histological examination, was prescribed hormonal therapy with mifepristone 50 mg daily for 3 months, followed by monitoring of the course of the disease.

GnRH agonists were prescribed as preoperative preparation in the case of detection of *PGR Progins* gene polymorphisms (*T1/T2* or *T2/T2* genotypes), endometrial hyperplasia and MN over 40 mm. In the case of small nodules that do not deform the uterine cavity and an *ESR1* gene reference genotype, contraceptive OCs were recommended for six months or more to stabilise LU growth. MN over 30 mm distorting the uterine cavity and the presence of *ESR1* minor alleles of the oestrogen receptor gene were the grounds for surgical treatment of such an LU.

As a result of this approach, the incidence of pain syndrome decreased by almost 4.7 times, menstrual disorders in the form of hyperpolymenorrhoea and AUB by 8 times. An improvement in general well-being was subjectively reported by 64.4% of the patients, «without change» – by 24.4% of the patients. Only 11.1% of women reported a worsening of subjective sensations, which was associated with the side effects of therapy. The size of the lymph nodes decreased considerably in 44.4% of the patients, a partial effect was noticed by 26.7% of the women. There was observed no growth of the nodes in the patients during treatment or after it. A pregnancy occurred in 68.5% of the patients and ended in childbirth in 86.5% of cases.

**Conclusion.** Consideration of the patient's genetic status contributes to the improvement of LU treatment outcomes. The most effective is to prescribe mifepristone in patients with MN under 40 mm, including multiple ones, when the operation is associated with a high risk. In the case of larger mets (over 50 mm), hormonal therapy is less effective and can be used for preoperative preparation. This approach allows to control symptoms and reduce the size of the node in 72.2% of patients and in 68.5% of cases the pregnancy can be achieved.

**Keywords:** uterine leiomyoma, genetic risk, PGR, ESR1, mifepristone.

## Алгоритм лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста с учетом генетических факторов

А.Г. Корнацкая, М.А. Флаксемберг, О.Ю. Борисюк, Г.В. Чубей, З.И. Россоха

**Цель исследования:** определение связи полиморфизмов генов рецепторов эстрогенов *ESR1* и прогестерона *PGR* с развитием лейомиомы матки (ЛМ) и разработка алгоритма ведения пациенток, основанного на результатах УЗИ и генетических исследований.

**Материалы и методы.** Комплексно обследовано 90 женщин с интрамуральной ЛМ в возрасте от 26 до 45 лет, что дополнительно включало определение наличия полиморфизма Prognins гена *PGR*, полиморфных вариантов A351G и T397C гена *ESR1*. В дальнейшем лечение зависело от выявленных полиморфизмов исследуемых генов, количества, размеров миоматозных узлов (МУ) и их расположения относительно полости матки.

**Результаты.** У женщин с МУ более 40 мм в диаметре минорные аллели гена эстрогеновых рецепторов *ESR1* T397C обнаружено у 87,2% женщин, в то время как у женщин с МУ менее 20 мм их выявляли в 54,2% случаев ( $p < 0,05$ ). Минорные аллели локуса A351G гена эстрогеновых рецепторов *ESR1* также выявляли достоверно чаще у женщин с большими МУ по сравнению с ЛМ менее 20 мм – соответственно 69,2% против 37,5% ( $p < 0,05$ ). Полиморфизм гена регулятора рецепторов прогестерона *PGR* Prognins диагностировали у 33,3% больных с малыми размерами ЛМ и от 7,7% до 18,5% – у женщин с большой ЛМ и МУ более 20 мм в диаметре при УЗИ.

Лечение начинали с гормональной терапии и при наличии генотипа T1/T1 гена *PGR* Prognins и отсутствии гиперплазии эндометрия по данным гистологического исследования назначали гормональную терапию с использованием мифепристона 50 мг в сутки курсом по 3 мес с последующим мониторингом течения заболевания.

В случае выявления полиморфизмов гена *PGR* Prognins (генотипы T1/T2 или T2/T2), гиперплазии эндометрия и МВ более 40 мм назначали агонисты ГнРГ в качестве предоперационной подготовки. При небольших узлах, не деформирующих полость матки, и референтном генотипе гена *ESR1* с целью стабилизации роста ЛМ рекомендовали использование КОК в контрацептивном режиме на шесть и более месяцев. МУ более 30 мм, искажающие полость матки, и наличие минорных аллелей гена рецепторов эстрогена *ESR1* были основанием для оперативного лечения такой ЛМ.

В результате такого подхода частота болевого синдрома снизилась почти в 4,7 раза, нарушений менструального цикла в форме гиперполименореи и АМК – в 8 раз. Субъективно на улучшение общего самочувствия указывали 64,4% женщин, «без изменений» – 24,4% пациенток. И только 11,1% женщин отмечали ухудшение субъективных ощущений, что было связано с побочными эффектами терапии. Существенно уменьшились размеры ЛМ у 44,4% больных, частичный эффект отмечали 26,7% женщин. Роста узлов у пациенток во время лечения и после не наблюдали. Беременность наступила у 68,5% больных и закончилась родами в 86,5% случаев.

**Заключение.** Учет генетического статуса пациентки способствует улучшению результатов лечения ЛМ. Наиболее эффективным является назначение мифепристона при наличии МУ до 40 мм, в том числе множественных, когда операция связана с высоким риском. В случае больших МУ (более 50 мм) гормональная терапия менее эффективна и может применяться для предоперационной подготовки. Такой подход позволяет контролировать симптомы заболевания и уменьшить размеры узлов у 72,2% пациенток и способствует наступлению беременности в 68,5% случаев.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, генетический риск, PGR, ESR1, мифепристон.

Наявність лейомиоми матки (ЛМ) може призводити не тільки до порушень репродуктивного здоров'я жінок і бути причиною безплідності, а також негативно впливає на якість життя пацієнтки через появу надмірних маткових кровотеч, більшого синдрому та порушень функції суміжних органів. За наявності ЛМ відзначається ускладнений перебіг вагітності, високий ризик репродуктивних втрат, аномалій пологової діяльності та післяпологових ускладнень [1, 7].

Останнє десятиліття характеризується зростанням частоти захворюваності на ЛМ у молодих жінок, у тому числі з нереалізованою репродуктивною функцією. Незважаючи на різноманіття досліджень, присвячених патогенезу захворювання та лікувальній тактиці, все ж немає єдності думок. Також недостатньо доказової бази щодо відновлення репродуктивної функції жінки, і, як підсумок, настання вагітності, як самостійної, так і у програмах ДРТ [9].

Генетичні фактори можуть відігравати значну роль у розвитку ЛМ [4]. Згідно з літературними даними, у формуванні вузлів задіяно більш ніж 100 генів, багато з яких беруть участь у регуляції клітинного росту, диференціюванні та проліферації. Певні комбінації генів, кожен з яких окремо характеризується незначним проявом на рівні фенотипу, часто справляють сумарний ефект, який у сукупності з факторами зовнішнього середовища здатний спричинити захворювання або зумовити його більш

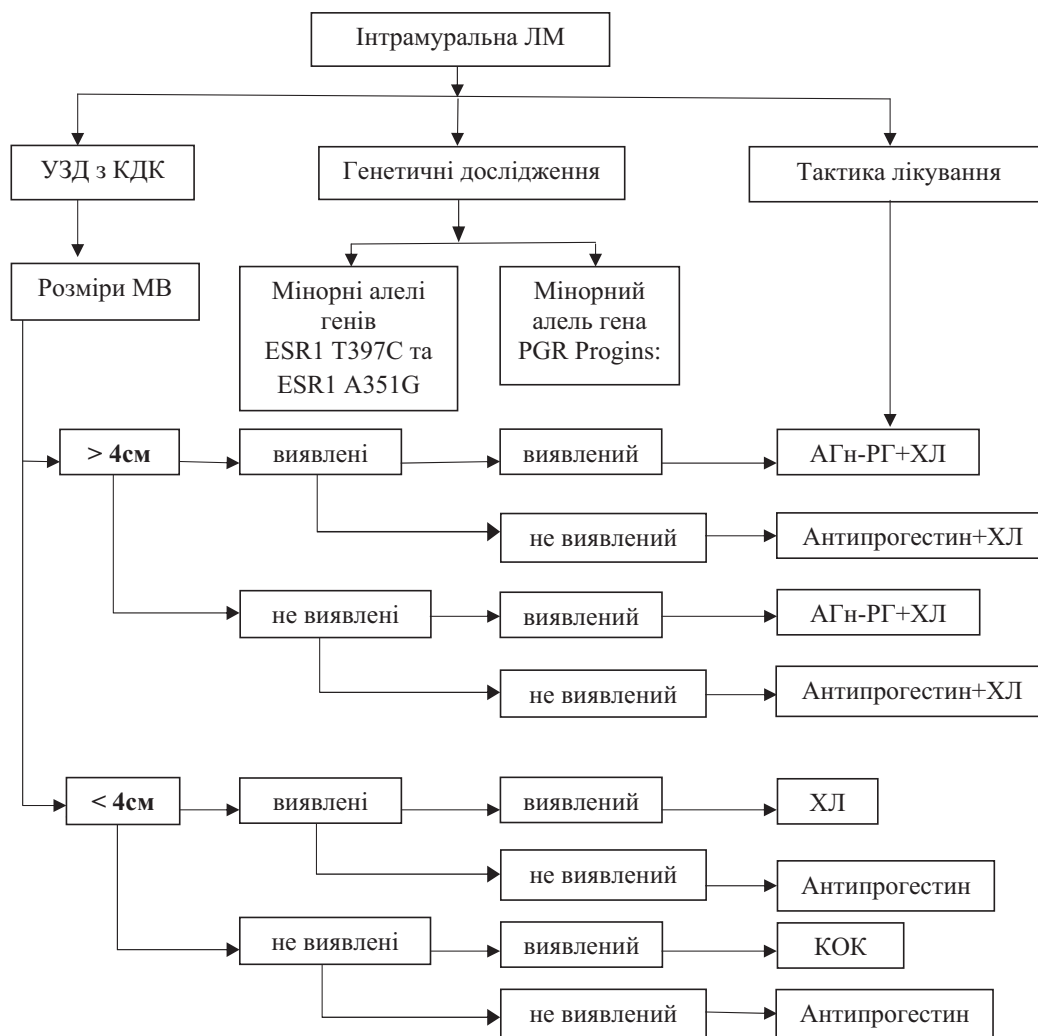
тяжкий перебіг [5]. За даними Zimmermann A. et al. [10], ризик захворюваності на ЛМ генетично детермінований, що підтверджує важливість генетичних факторів у розвитку ЛМ.

На сьогодні основними молекулярно-генетичними детермінантами виникнення ЛМ вважаються безпосередньо цитогенетичні порушення, а також зміни гомональної чутливості тканини пухлини, ендокринного статусу та ангиогенезу. Отримані різними дослідниками результати є суперечливими і не дають однозначної відповіді щодо ролі молекулярно-генетичних детермінант у патогенезі ЛМ. Не визначені фактори, що зумовлюють швидкий і множинний ріст міоматозних вузлів (МВ). Тому подальші дослідження дозволять: виявити генетичну схильність, уточнити системні механізми, що визначають розвиток захворювання, можливість прогнозування швидких темпів росту пухлини і розробити нові підходи до лікування таких хворих.

**Мета дослідження:** визначення зв'язку поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1* та прогестерону *PGR* з розвитком ЛМ та розроблення алгоритму ведення пацієнток з урахуванням результатів генетичних досліджень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставлених завдань обстежено 90 жінок з інтрамуральною ЛМ віком від 26 до 45 років. Вивчали скарги, соматичний та репродуктивний анамнез. Поряд



**Алгоритм лікування жінок з інтрамуральною ЛМ залежно від генетичних чинників**

з бімануальним обстеженням проводили УЗ-дослідження, що дозволяло оцінити розміри матки, величину вузлів і їхнє розміщення, з використанням УЗ-системи MyLab Seven з трансабдомінальним 4–8 Гц та транспіхвальним датчиком з частотою сканування 4–9 Гц.

Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «Quick-DNA™ Universal Kit» (Zymo Research, USA) відповідно до інструкції до набору. Визначення інсерційного поліморфізму *PROGINS* (306-bp Alu insertion in intron G) гена *PGR* проводили із застосуванням методу аельспецифічної ПЛР, а визначення поліморфних варіантів *A351G* (rs9340799, also called, XbaI, c.454-351A>G or IVS1-351A>G) та *T397C* (rs2234693, also called PvuII, c.454-397T>C or IVS1-397T>C) гена *ESR1* проводили із використанням методу ПЛР-ПДРФ згідно з опублікованими раніше протоколами [2, 3, 8].

Досліджувані ділянки генів ампліфікували із застосуванням комерційного набору «DreamTaq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific») та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion»). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *ESR1* підлягали гідролітичному розщепленню із використанням відповідних ендонуклеаз рестрикції – XbaI для варіанта *A351G* та PvuII – для варіанта *T397C* («Thermo Scientific»).

У подальшому призначення лікування базувалося на отриманих результатах генетичного та УЗ-досліджень і залежало від виявлених поліморфізмів досліджуваних генів, кількості, розмірів МВ і їхнього розташування відносно порожнини матки.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед 90 обстежених жінок з інтрамуральною ЛМ у 24 жінок (26,7%) виявляли МВ 20 мм і менше, у кожній третій жінки (27 хворих, або 30%) – від 20 до 40 мм і у 39 пацієнок (43,3%) – більше 40 мм. Середній вік хворих становив 38,4±0,3 року. Віком до 40 років було 60 (66,7%) хворих і відповідно 30 (33,3%) жінок – після 40 років. Тривалість захворювання до 1 року відзначали 18 (20%) пацієнок, від 1 року до 5 років – 40 (44,4%) жінок. Більше 5 років хворіли 32 жінки, або 35,6%.

Основними скаргами були порушення менструальної функції і дискомфорт у ділянці органів малого таза. Надмірні менструації і АМК відзначали 57 (63,3%) жінок, дисменорею – 42 (46,7%) хворих. Дискомфорт, який проявлявся болем унизу живота, в основному періодичного характеру, фіксували у 47 (52,2%) пацієнок. Про безплідність свідчили 36 жінок, що становило 40%, репродуктивні втрати в анамнезі відзначали 17 пацієнок, або 18,9%.

Дослідження кореляції наявності мінорних алелів рецепторів стероїдних гормонів та розміру доміантних МВ у жінок з ЛМ встановлено, що у жінок з МВ більш як 40 мм у діаметрі при УЗД мінорні алелі гена естрогенових рецепторів *ESR1 T397C* виявлено у 87,2% випадків, в той час як у жінок з МВ менше 20 мм їх виявляли у 54,2% випадків ( $p < 0,05$ ). Мінорні алелі локусу *A351G* гена естрогенових рецепторів *ESR1* також діагностували достовірно частіше у жінок з великими МВ порівняно з ЛМ менш ніж 20 мм за даними УЗД – відповідно 69,2% проти 37,5% ( $p < 0,05$ ). Це дозволяє рекомендувати використання дослідження поліморфізму гена естрогенових рецепторів *ESR1* локусів *T397C* та *A351G* у якості скринінгового прогностичного критерію швидкого росту ЛМ великих розмірів. Також логічним є використання цього показника у побудові алгоритму вибору методу лікування та прогнозування його ефективності.

Поліморфізм гена регулятора рецепторів прогестерону *PGR Progins* виявляли у 33,3% хворих з малими розмірами ЛМ і від 7,7% до 18,5% – у жінок з великою ЛМ та МВ більше 20 мм у діаметрі при УЗД. Це підтверджує, що ріст ЛМ пов'язаний з впливом прогестерону, який реалізується через збережений рецепторний апарат. З одного боку, наявність поліморфізмів гена *PGR* не дозволяє прогестерону реалізувати свій негативний вплив щодо росту ЛМ, а з іншого – знижує ефективність препаратів, що діють саме через рецептори прогестерону у даних хворих.

Отже, результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати та розробити алгоритм діагностики, лікування та реабілітації жінок з інтрамуральною ЛМ з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів пошкодження репродуктивної системи та генетичного статусу (рисунок).

Вибір тактики лікування залежав від результатів УЗД та генетичного дослідження поліморфізму рецепторів стероїдних гормонів. Лікування розпочинали з гормональної терапії і вибору самого ефективного препарату у кожному випадку індивідуально, керуючись результатами генетичного дослідження, а саме – наявністю мінорних алелів гена рецептора прогестерону. За наявності генотипу *T1/T1* гена *PGR Progins* та відсутності гіперплазії ендометрія за даними гістологічного дослідження призначали гормональну терапію з використанням міфепристону по 50 мг на добу курсом по 3 міс з наступним моніторингом перебігу захворювання.

У разі виявлення поліморфізмів гена рецептора прогестерону *PGR Progins*, а саме – наявності генотипів *T1/T2* або *T2/T2*, а також за наявності гіперплазії ендометрія та МВ більше 40 мм призначали агоністи ГнРГ у якості передопераційної підготовки. Як встановлено нашими дослідженнями, використання препаратів даної групи можливе тільки на етапі підготовки до операції, позаяк така терапія є неефективною щодо імуногістохімічних маркерів проліферації і нормалізації рецепторного апарату. Це пояснює відновлення росту вузлів після відміни терапії.

Через 3 тиж після ін'єкції проводили консервативну міомектомію. Вибір тактики терапії жінок з невеликими вузлами, які не деформують порожнину матки, з метою лікування і стабілізації росту МВ залежав від результатів обстеження на наявність поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1*, зокрема локусів *T397C* та *A351G*. За умов референтного генотипу рекомендували використання КОК у контрацептивному режимі на шість і більше місяців залежно від репродуктивних планів пацієнток.

МВ більше 30 мм, які деформують порожнину матки, та наявність мінорних алелів гена рецепторів естрогену *ESR1* були підставою для оперативного лікування такої ЛМ. За результатами наших попередніх досліджень встановлено, що вузли більше 30 мм у діаметрі, які деформують порожнину матки, є критичними для виношування вагітності [6]. Вибір методу опе-

ративного лікування залежав від розміщення і розмірів вузлів. За наявності субмукозно розміщеної ЛМ проводили гістерорезектоскопію. При інтрамуральних вузлах консервативну міомектомію проводили шляхом лапароскопії або лапаротомії.

У результаті такого підходу 57 хворих з ЛМ і наявністю референтного генотипу *T1/T1* гена прогестерону *PGR Progins* отримували антигестаген міфепристон у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс. Вісімнадцять хворих з ЛМ великих розмірів та наявністю мінорного алеля *T2* гена *PGR Progins* у якості передопераційної підготовки отримували аГнРГ раз на 28 днів, тричі. А 15 жінок з ЛМ невеликих розмірів та мінорним алелем *T2* гена *PGR Progins* отримували КОК з дієністю 2 мг у контрацептивному режимі протягом 3–6 міс. Консервативна міомектомія виконана 47 жінкам шляхом лапаротомії з видаленням всіх доступних огляду і пальпації МВ та ретельним ушиванням стінки матки обвивними вікриловими швами.

У результаті такого підходу до лікування основних клінічних проявів ЛМ – надмірних менструацій і болю у ділянці малого таза – відзначена позитивна динаміка у всіх хворих. Так, частота больового синдрому зменшилася майже у 4,7 разу – з 52,2% до 11,1%, а порушень менструального циклу у формі гіперполіменореї та АМК у 8 разів – з 63,3% до 7,8%. Суб'єктивно покращання загального самопочуття фіксували 58 хворих, що становило 64,4%, 22 жінки, або 24,4%, охарактеризували свій стан після лікування як «без змін» і тільки 10 (11,1%) хворих відзначали погіршення суб'єктивних відчуттів. Це пов'язано з побічними ефектами при використанні тих чи інших препаратів. В основному хворі скаржилися на головний біль, приливи, жар, нудоту і слабкість. Проте вираженість даних симптомів була від слабкої до помірної і не призводила до відмови від лікування.

Згідно з об'єктивними ультразвуковими критеріями (розміри матки та лейоматозних вузлів), після вживання гормональних препаратів загалом спостерігалася позитивна динаміка. Істотно зменшилися розміри МВ (більше 50% від початкових розмірів) у 40 (44,4%) хворих. Частковий ефект (зменшення вузлів від 20% до 50%) відзначали у 24 жінок, що становило 26,7%. І у решти 26 (28,9%) хворих ефект був відсутній згідно з результатами УЗД, хоча суб'єктивно жінки відзначали покращання стану за рахунок зменшення кровотрати під час менструації і збільшення рівня гемоглобіну. Росту вузлів у пацієнток під час лікування і після нього не спостерігали.

Ультразвукові критерії змін ендометрія у результаті використання міфепристону, а саме – потовщення і неоднорідність останнього та наявність ехо-негативних включень, потребували проведення пайпель-біопсії у 16 (17,8%) хворих. При гістологічному дослідженні виявляли розширені кістозно деформовані залози, що не є ознакою гіперплазії.

Подальше спостереження за хворими протягом 6–12 міс встановило, що додатково необхідність в оперативному лікуванні виникла у 4 хворих у зв'язку з посиленням больового синдрому, відновленням аномальних маткових кровотеч і ростом МВ. Усім пацієнткам проведено КМ, позаяк дозволяло умови.

З 54 жінок, які планували вагітність, остання настала у 37 хворих, що становило 68,5%. Серед вагітностей, які настали, заварло 2 (5,4%), ще у 3 (8,1%) випадках сталися мимовільні викидні у ранніх термінах. Пологи відбулися у 32 (86,5%) жінок. Серед них у 18 (56,3%) – шляхом кесарева розтину і у 14 (43,8%) – через природні пологові шляхи.

Отже, даними дослідженнями встановлено ще один зі шляхів покращання результатів лікування ЛМ у жінок репродуктивного віку, особливо за умов нереалізованої репродуктивної функції. Проведення генетичних досліджень, а саме – визначення поліморфізмів генів рецепторів естрогенів та прогестерону, дозволяє обґрунтовано підійти до підбору медикаментозної терапії, що сприяє максимальному змен-



шенню розмірів вузлів. Це, у свою чергу, дозволяє у більшості випадків за необхідності виконати консервативну міомектомію і зберегти матку.

Найкращі результати гормональної терапії, а саме – зменшення розмірів МВ та покращання самопочуття, відзначали за наявності МВ до 40 мм, розміщених інтрамурально. Це дозволяє рекомендувати використання міфепристону з метою зменшення розмірів матки і деформації її порожнини у жінок з множинними вузлами, коли немає можливості провести органозберігальне хірургічне лікування з технічних причин.

Також слід зазначити ефективність лікування міфепристоном щодо тривалого ефекту і відсутності росту вузлів через 6 міс терапії за умови попереднього ретельного обстеження, проведення протизапальної терапії (за необхідності) і урахування генетичного статусу.

## ВИСНОВКИ

Медикаментозне лікування лейоміоми матки можливе, і його ефективність залежить від урахування генетичного статусу пацієнтки.

Найбільш ефективним є призначення міфепристону за наявності міоматозних вузлів (МВ) до 40 мм, у тому числі множинних, коли операція пов'язана з високим ризиком.

У разі наявності великих МВ (більше 50 мм) гормональна терапія менш ефективна і може застосовуватися для передопераційної підготовки.

Такий підхід дозволяє контролювати симптоми захворювання і зменшити розміри вузлів у 72,2% пацієнток та сприяє настанню вагітності у 68,5% випадків.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## Відомості про авторів

**Корнацька Алла Григорівна** – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*  
orcid.org/0000-0001-6638-6426

**Флаксемберг Майя Аркадіївна** – Хмельницький обласний перинатальний центр, 29000, м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1; тел.: (038) 265-76-81. *E-mail: flakseberg.maja@gmail.com*  
orcid.org/0000-0002-7419-0180

**Борисюк Олег Юрійович** – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: olbory63@gmail.com*  
orcid.org/0000-0002-0324-4866

**Чубей Галина Валеріївна** – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*  
orcid.org/0000-0001-5425-6739

**Росоха Зоя Іванівна** – Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 223-19-54. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

## Informations about authors

**Kornatska Alla H.** – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*  
orcid.org/0000-0001-6638-6426

**Flakseberh Maia A.** – Khmelnytskyi Regional Perinatal Center, 29000, Khmelnytskyi str. Pilotskaia, 1; tel.: (038) 265-76-81. *E-mail: flakseberg.maja@gmail.com*  
orcid.org/0000-0002-7419-0180

**Borysiuk Oleh Yu.** – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: olbory63@gmail.com*  
orcid.org/0000-0002-0324-4866

**Chubey Galyna V.** – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*  
orcid.org/0000-0001-5425-6739

**Rossokha Zoia I.** – State Institution «Reference-centre for Molecular Diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine», 04112, Kyiv, str. Dorohozhytska, 9; tel.: (044) 223-19-54. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

## Сведения об авторах

**Корнацкая Алла Григорьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*  
orcid.org/0000-0001-6638-6426

**Флаксемберг Майя Аркадьевна** – Хмельницкий областной перинатальный центр, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (038) 265-76-81. *E-mail: flakseberg.maja@gmail.com*  
orcid.org/0000-0002-7419-0180

**Борисюк Олег Юрьевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: olbory63@gmail.com*  
orcid.org/0000-0002-0324-4866

**Чубей Галина Валерьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*  
orcid.org/0000-0001-5425-6739

**Росоха Зоя Ивановна** – Государственное учреждение «Референс-центр по молекулярной диагностике Министерства здравоохранения Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 223-19-54. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abramova S, Mironova I, Kurganova O, Bogomolova T, Karimova A. Clinical-epidemiological aspects of uterine fibroid (literature review). Bulletin of Science and Practice. 2018; 4(4):69-74. [in Russian]
- Albalawi IA, Mir R, Abu-Duhier FM. Utility of amplification-refractory mutation system for the detection clinically significant estrogen and progesterone receptors gene variations in breast cancer patients in Saudi Arabia. IAJPS. 2019;6(2):4734-47. DOI:10.5281/ZENODO.2582886
- Anousha N, Hossein-Nezhad A, Birami-jamal F, Rahmani A, Maghbooli Z, Agha-babaei E, et al. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion: Is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? Biomed Res Int. 2013;2013:256470. DOI:10.1155/2013/256470
- Avramenko NV, Barkovskiy DYe, Kabachenko OV, Letsyn DV. Modern views of the reproductionist on etiopathogenesis and treatment of uterine leiomyomas. Zaporizhzhia Medical Journal. 2017;19;3(102):381-6 [in Ukrainian]
- Donnez J, Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil. Steril. 2014b; 101: 1565-73.
- Flaksemberh MA. Clinical and paraclinical aspects of uterine fibroids complicated by infertility. Family medicine. 2020;1-2(87-88):142-5 [in Ukrainian].
- Kornatska AH, Raksha II, Kolesnychenko IS, Chubey GV. Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine leiomyomas in women of reproductive age (review of literature). Health of Women. 2015;1(97):10-13 [in Ukrainian]
- Palychuk OV, Polishchuk LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Clinical significance of estrogen receptor gene ERS1 snp in cancer patients from families with oncological pathology in pedigrees. Oncology. 2016;4(18):316-24.
- Tskhay VB, Grigoryan ES, Kostareva OV, Badmaeva SZ. Uterine fibroids and infertility: etiology, pathogenesis and modern treatment principles (literature review). Siberian Medical Review. 2019;4:25-33. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33 [in Russian]
- Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefer M., Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Womens Health. 2012; 12:6.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2021

## ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, російською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

### Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

### Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

### Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовки і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.

- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

### Резюме

До статті додаються резюме українською, російською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи із великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без абревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

### Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться у перекладі англійською.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У списку літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-мовою ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

У списку літератури має бути не менше 7 посилань. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

### Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською, російською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

### Контакти:

Електронна адреса [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27