



## Акушерство

## Гінекологія

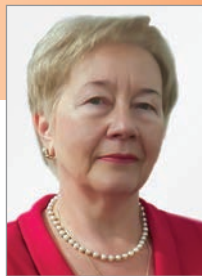
## Репродуктологія



№ 3 (35)

15 000 примірників\*

Передплатний індекс 89326



Доктор медичних наук,  
професор

**Віра Пирогова**

**Клінічні аспекти синдрому гіперпролактинемії**

Читайте на сторінці **5-6**

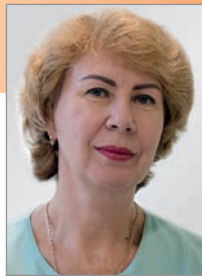


Доктор медичних наук,  
професор

**Юлія Давидова**

**Профілактика гестаційних ускладнень з використанням підходів Р4 в медицині**

Читайте на сторінці **11**

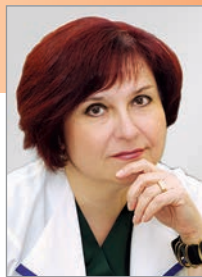


Доктор медичних наук,  
професор

**Аурика Суханова**

**Здоров'я генітального тракту: від диференційної діагностики до правильного лікування**

Читайте на сторінці **16-17**



Доктор медичних наук,  
професор

**Ірина Жабченко**

**Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції**

Читайте на сторінці **12-14**

**Європейське товариство ендокринологів (ESE)**

**Фармакотерапія остеопорозу в жінок після менопаузи (клінічні настанови ESE, 2019)**

Читайте на сторінці **31-33**

# Диклоберл®

diclofenac sodium



**93,9%\***

**«Золотий» стандарт протизапальної терапії!¹**



- Збалансований інгібітор ЦОГ²\*\*
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща⁵\*\*
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶

**\* інгібування простагландину E₂⁷**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

**Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг; Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

**Показання.** Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

РП №UA/9701/01/01, №UA/9701/02/01, №UA/9701/02/02, №UA/9701/04/01

1. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.  
2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.  
3. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.  
4. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

**Спосіб застосування та дози.** Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад колики) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну снідищу). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жажливі сновидіння, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

**Виробник** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник** Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:  
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89  
UA-DIC-04-2019-V1-PRINT. Затверджено 24.07.2019



# Йодомарин®

калію йодид



## ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!\*

### ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:



- у період вагітності; • у період годування груддю; • у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200).

**Склад:** 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №УА/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № УА/0156/01/02. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

\* Для мешканців йододефіцитних регіонів. \*\* Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2018 р. Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Йодомарин® 100 та Йодомарин® 200 та проконсультуйтеся з лікарем.

UA\_jod\_04-2019\_V1\_Press. Затверджено до друку 30.01.2019 р.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

# Роль йоду у гармонійному розвитку дитини та профілактиці патології молочних залоз у матері

**Йододефіцит є однією з актуальних медико-соціальних проблем у багатьох країнах світу. Це зумовлено тим, що йододефіцит, навіть легкого ступеня, є причиною низки патологічних станів, найбільш тяжкі та незворотні з яких формуються внаслідок недостатнього надходження мікронутрієнту на етапі внутрішньоутробного розвитку та раннього дитинства. Саме тому вагітні, жінки, що годують грудьми, та діти належать до категорії максимально високого ризику розвитку йододефіцитних захворювань [1].**

Щитоподібна залоза (ЩЗ) концентрує 70-80% спожитого йоду та використовує його для продукування йодовмісних гормонів – тетрайодтироніну (4 атоми йоду) та трийодтироніну (3 атоми йоду), які мають виняткове значення для розвитку центральної нервової системи (ЦНС) та формування інтелекту. Саме підтримання тиреоїдного гомеостазу протягом антенатального періоду та перших 2-3 років життя забезпечує нормальний розвиток головного мозку дитини, який залишається чутливим до дефіциту тиреоїдних гормонів упродовж усього періоду раннього віку. Гормони ЩЗ контролюють процес мієлінізації нервових волокон, що відбувається в цей період, забезпечують функціональну активність ЦНС, визначають рівень інтелектуальної працездатності людини та її здатність до навчання.

Здебільшого йод на Землі знаходиться у водах океанів, і порівняно із цим вміст йоду у ґрунті є дуже низьким і варіює залежно від регіону. Припускають, що останній льодовиковий період на планеті призвів до повного вимивання йоду з ґрунту на рівнинах. Старші поверхні ґрунту, що піддаються зовнішньому впливу, більш схильні до вилугування йоду внаслідок ерозії. Овочі та рослини, вирощені на йододефіцитних ґрунтах, також мають низький вміст йоду.

Згідно з даними ВООЗ, у Європі зареєстровано найвищий відсоток дітей шкільного віку із йододефіцитом порівняно з іншими регіонами за останні 10 років. Незважаючи на високі стандарти охорони здоров'я та вимоги до контролю й усунення дефіциту йоду, у 2015 році лише у 66% дітей шкільного віку в Європейському регіоні споживання цього мікроелемента відповідало нормі.

Іжа є основним джерелом йоду, він міститься у таких продуктах, як морська риба, м'ясо, морепродукти, яйця, молоко, зернові каші. Близько 90% цього мікроелемента всмоктуються з їжі у шлунку та у верхньому відділі тонкого кишечника. Кількість йоду в їжі залежить від її джерела, а також від ґрунту, на якому вона зростає.

Потреба у йоді фізіологічно зумовлена, перш за все він необхідний для оптимального функціонування ЩЗ. За допомогою натрій-йодидних симпортерів йодид надходить через мембрану тиреоцитів, де його концентрація у 20-50 разів вища, ніж у плазмі. Нормальна ЩЗ дорослої людини містить 15 мг йоду в йододостатніх зонах [2].

Йод міститься у складі попередників гормонів ЩЗ, які поєднуються, що призводить до утворення тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Зоб, або збільшена ЩЗ, є початковим симптомом йододефіциту. Йодна недостатність призводить до розвитку гіпотиреозу, що характеризується низьким рівнем трийодтироніну і тироксину та підвищенням рівнем тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоглобуліну і зворотного трийодтироніну.

**Підтримка нормального рівня йоду у жінок під час вагітності – запорука здорової нервової системи та розвитку інтелекту дитини**

Профілактика йододефіциту є особливо важливою у вагітних та жінок, які годують грудьми. Дефіцит йоду й гіпотиреоз у матері може призвести до кретинізму дитини – стану, що характеризується розумовою відсталістю, неврологічними дефектами й відхиленнями у рості.

Вагітна жінка має споживати більше йоду, оскільки вже на ранніх термінах гестації відбуваються наступні важливі процеси:

- високі концентрації гормону людського хоріонічного гонадотропіну

стимулюють ЩЗ для синтезу більшої кількості тиреоїдних гормонів;

- підвищується нирковий кліренс йоду в організмі вагітної;
- йод із організму матері через плаценту потрапляє до плода;
- збільшується об'єм розподілення йоду та рівень гормонів ЩЗ матері, більша частина яких зв'язується з білками у крові.

P. Santiago-Fernandez et al. оцінили зв'язок між йододефіцитом і коефіцієнтом розумового розвитку (IQ) у школярів. Дослідження показало, що діти з рівнем йоду в сечі >100 мкг/л мали значно вищий рівень IQ, тоді як у дітей із рівнем йоду в сечі <100 мкг/л спостерігався підвищений ризик недорозвиненості IQ (<70). Також було доведено, що споживання не-йодованої солі та вживання молока рідше 1 разу на день підвищує ризик рівня IQ нижче 25-го перцентилу [3]. Аналогічно, діти у зонах тяжкого йододефіциту мали зниження IQ-показника на 12,5 бала порівняно з однолітками із йододостатніх зон [4].

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) теж може бути зумовлений йододефіцитом. Дослідження показало, що у 68,7% дітей із зони помірного йододефіциту було діагностовано СДУГ порівняно з відсутністю такого стану в дітей, які проживають у зоні легкого йододефіциту. IQ-показник був також нижчий у помірно дефіцитній зоні порівняно з оцінкою дітей, які мешкають у легкодефіцитній зоні. Крім того, 63,6% дітей, які мають синдром СДУГ, народжені матерями, в яких був діагностований гіпотиреоз на ранній стадії гестації [5]. Подібне дослідження порівняло стан дітей із зони тяжкого йододефіциту з тими, які мешкали в зоні помірного йододефіциту. Було показано, що діти у зоні тяжкого йододефіциту мали нижчий рівень тироксину і вищий рівень ТТГ. Крім того, вони були більш уповільненими й мали нижчі бали оцінки за виконання мотиваційних тестів порівняно з однолітками із зони легкого йододефіциту [6].

M.J. Costeira et al. оцінювали психомоторний розвиток у дітей із зони помірного йододефіциту. Автори дійшли висновку, що діти у цій зоні, народжені матерями з рівнем вільного тироксину на нижній межі 25-го перцентилу, мали більш ніж удвічі підвищений ризик затримки розвитку у віці від 18 до 24 місяців [7].

Отже, тяжкий йододефіцит у вагітних жінок має наступні наслідки:

- підвищений ризик народження мертвої дитини, абортів;
- порушення неврологічного розвитку плода;
- гіпотироксинемія, що виникає в регіонах із тяжким, хронічним йододефіцитом і викликає у плода та новонародженого незворотне ураження мозку із затримкою розумового розвитку та неврологічними розладами;
- найбільш тяжка форма йододефіциту в утробі – кретинізм, який може бути неврологічним (тяжке ураження) або міксематозним (помірне ураження).

**Йод у період грудного вигодовування – користь для мами та немовляти**

Йодне забезпечення матері у період лактації є важливою складовою формування здоров'я як самої жінки, так і малюка. Материнське молоко, що є практично єдиним продуктом харчування дитини протягом першого півріччя життя, має покривати потребу немовляти не лише в основних харчових нутрієнтах, а й у вітамінах і мінералах, оскільки це критичний період розвитку мозку.

Йод концентрується в молочних залозах та передається немовляті з грудним молоком. Концентрація йоду у грудному молоці у 20-50 разів вища, ніж у плазмі. Щоденні втрати йоду в матері, яка годує грудьми, становлять приблизно 75-200 мкг/день. Після пологів концентрація йоду в молочиві становить приблизно 200-400 мкг/л. Протягом наступних кількох тижнів після народження концентрація йоду у грудному молоці знижується й залишається стабільною у зрілому молоці. За достатнього споживання йоду концентрація у грудному молоці варіює в діапазоні 150-180 мкг/л. Для створення резерву йоду у ЩЗ та забезпечення достатньої його кількості для немовляти у грудному молоці матерям у період вигодовування рекомендується продовжити споживання більшої кількості цього мікроелемента порівняно з невагітними жінками.

Тканина молочної залози також експресує натрій-йодидний симпортер, що дозволяє йоду концентруватися у грудному молоці. Було показано, що натрій-йодидний симпортер, активний у лактаційній тканині молочної залози, запобігає доброякісним фіброзним змінам та раку молочної залози (Berger F. et al., 2006). Дослідники припускають, що високий рівень споживання йоду японками пов'язаний із низькою захворюваністю на доброякісні та ракові утворення молочної залози у цій популяції. Було показано, що йодні добавки пригнічують і розвиток, і розмір доброякісних та ракових утворень у молочній залозі (Smyth P.P. et al., 2003). Крім того, існує сильний кореляційний зв'язок між раком молочної залози та захворюваннями ЩЗ, що вказує на можливу спільну ланку цих патологій, таку як йодна недостатність (Aceves C. et al., 2005).

Таким чином, йодна недостатність пов'язана з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Її тканина за дефіциту йоду стає більш уразливою до дії канцерогенів, причому ураження виникають раніше і є більш вираженими. До того ж за таких умов у молочній залозі відбуваються зміни щодо білків рецептора естрогену, який може зумовлювати розвиток раку. Дослідження показали, що у декількох рядів клітин людського раку молочної залози молекулярний йод пригнічує індукцію і проліферацію, індукує апоптоз і виявляє антиоксидантну дію (Shrivastava A. et al., 2006).

Фіброзно-кістозні захворювання молочної залози також пов'язані з йододефіцитом. Експериментальні дослідження вказують на те, що блокування поглинання йоду призводить до патологічних змін у тканині, таких як внутрішньочастковий

фіброз і кістозні зміни, подібні до фіброзно-кістозної хвороби у людини, і збільшують передракові ураження [8, 9]. Клінічні дослідження показали, що додавання йоду у раціон полегшує прояви масталгії. Показники болю, чутливості та вузлуватості молочної залози покращувалися, і більш ніж 50% пацієнтів, які отримували молекулярний йод у дозі 6 мг/добу, повідомляли про значне загальне зменшення болю [10]. Інші дослідження виявили подібні результати, в яких доведено, що від 40 до 74% осіб із фіброзно-кістозними змінами молочної залози повідомляли про поліпшення симптомів при вживанні йодної добавки [11].

Отже, йод є важливим для належного розвитку мозку, когнітивної функції та достатнього функціонування ЩЗ. Достатнє споживання йоду жінкою у період грудного вигодовування – це профілактика фіброзно-кістозної мастопатії, а не лише джерело мікроелемента для малюка та забезпечення нормального розвитку його нервової системи.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, норма споживання йоду залежить від віку та окремих періодів життя людини й складає від 90 мкг/добу у дітей дошкільного віку до 250 мкг/добу у жінок під час вагітності та лактації (таблиця).

**Враховуючи масштабність йододефіцитних зон, вживання йоду є вкрай необхідним у жінок у період вагітності та грудного вигодовування. Оптимальним джерелом йоду для перорального застосування вважається калію йодид, оскільки може бути точно дозований і дозволяє досягти рекомендованого вмісту йоду в організмі як вагітних жінок, так і тих, що годують грудьми. Йодомарин® 100, Йодомарин® 200 - німецький лікарський засіб виробництва компанії «Берлін-Хемі/А. Менаріні», що показаний для профілактики та лікування захворювань щитоподібної залози у дітей і дорослих. Прийом цього препарату не лише забезпечує достатньою кількістю мікроелемента організм дитини, а й дозволяє запобігти розвитку фіброзно-кістозної мастопатії у матері.**

## Література

- Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period // Int. J. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 2. – P. 1-12.
- National Academies Press. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc (2000). <http://www.nap.edu>. Accessed May 3, 2011.
- Santiago-Fernandez P., Torres-Barahona R., Muela-Martinez J.A. et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3851-3857.
- Qian M., Wang D., Watkins W.E. et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. Asia Pac J Clin Nutr. 2005;14:32-42.
- Vermiglio F., Lo Presti V.P., Moleti M. et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6054-6060.
- Tiwari B.D., Godbole M.M., Chattopadhyay N. et al. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency. Am J Clin Nutr. 1996;63:782-786.
- Costeira M.J., Oliveira P., Santos N.C. et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region [published online ahead of print April 12, 2011]. J Pediatr. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.034> doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.034.
- Krouse T.B., Eskin B.A., Mobini J. Age-related changes resembling fibrocystic disease in iodine-blocked rat breasts. Arch Pathol Lab Med. 1979;103:631-634.
- Eskin B.A., Shuman R., Krouse T. et al. Rat mammary gland atypia produced by iodine blockade with perchlorate. Cancer Res. 1975; 35:2332-2339.
- Kessler J.H. The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. Breast J. 2004;10:328-336.
- Ghent W.R., Eskin B.A., Low D.A. et al. Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. Can J Surg. 1993;36:453-460.

Підготувала Христина Ружанська



Вікова група	Кількість йоду, мкг	Йодомарин® 100, таблеток	Йодомарин® 200, таблеток
0-59 міс	90	1/2-1	1/2
6-12 років	120	1	1/2
≥12 років	150	1+1/2	1/2
Вагітні жінки	250	2+1/2	1+1/4
Жінки, які годують грудьми	250	2+1/2	1+1/4

В.І. Пирогова, д. мед. н., професор, С.О. Шурпак, к. мед. н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Клінічні аспекти синдрому гіперпролактинемії

## Приклади з клінічної практики

Гіперпролактинемія є найбільш поширеною нейроендокринною патологією та маркером розладів гіпоталамо-гіпофізарної системи. Синдром гіперпролактинемії розглядається як симптомокомплекс, що виникає на фоні стійкого підвищення рівня пролактину, найбільш характерним проявом якого є порушення репродуктивної функції [5].

Згідно з клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування гіперпролактинемії [16], для встановлення цього діагнозу достатньо одноразового визначення рівня пролактину у сироватці крові за умови проведення венепункції без надмірного стресу для пацієнта з урахуванням усіх можливих фізіологічних впливів на секрецію пролактину та виключення фармакологічних причин його підвищення. Діагноз «гіперпролактинемія» встановлюється за підвищеного рівня пролактину у сироватці крові, який у жінок репродуктивного віку в нормі становить від 4,79 до 23,3 нг/мл [6, 16].

До фізіологічних причин гіперпролактинемії відносяться інтенсивні фізичні навантаження, сон, гіпоглікемія, стрес, період вагітності, годування грудьми, статевий акт, медичні маніпуляції (включаючи стрес під час венепункції) [1, 7]. Прийом протисудомних, антигістамінних, антигіпертензивних препаратів, антагоністів допаміну (метоклопрамід), холінергічних агоністів, блокувальних рецепторів допаміну (фенотіазини), пероральних контрацептивів, нейролептиків/антипсихотиків є фармакологічними причинами гіперпролактинемії [2].

Серед патологічних причин гіперпролактинемії слід диференціювати аденоми гіпофіза (мікро- і макроаденоми), краніофарингіому, герміному, травми турецького сідла, гранульоматозні захворювання (саркоїдоз, гістіоцитоз); кісту кишені Ратке. Підвищення рівня пролактину може бути зумовлене хронічною нирковою недостатністю, первинним гіпотиреозом, частою є асоціація гіперпролактинемії із синдромом полікістозних яєчників. Гіперпролактинемія без виявлення причини визначається як ідіопатична [6, 7].

Встановлення генезу гіперпролактинемії є визначальним у виборі адекватної тактики ведення пацієнток, у яких в типових випадках мають місце порушення менструального циклу (первинна або вторинна аменорея, олігоменорея, ановуляція, недостатність лютеїнової фази), первинне або вторинне безпліддя [6, 15]. У 20-70% випадків гіперпролактинемія супроводжується галактореєю, що у частини пацієнток з'являється за кілька років до появи порушень менструального циклу, у більшості — одночасно з порушеннями циклу, у третини жінок — через кілька років після появи порушення менструальної функції [16]. Іноді галакторея спостерігається при нормальному рівні пролактину. Одні автори розглядають це як варіант норми, інші — як патологію [7, 11].

Крім регулюючого впливу на репродуктивну систему, розвиток і функцію молочних залоз, пролактин виконує в організмі понад 80 біологічних функцій. Він реалізує вплив на вуглеводний та жировий обмін шляхом участі у регуляції активності ферментів і транспортних факторів у жировій тканині — отже, підвищений рівень пролактину асоціюється зі збільшенням маси тіла й ожирінням. Крім того, пролактин підвищує активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що призводить до зниження толерантності до глюкози та інсулінорезистентності, провокуючи метаболічні порушення, у тому числі атерогенні зміни в ліпідному профілі [3, 5].

Нелікована гіперпролактинемія супроводжується зменшенням щільності кісток: доведено, що мінеральна щільність кісткової тканини обернено пропорційна рівню пролактину [18]. Майже у третини пацієнток спостерігаються емоційно-особистісні розлади, схильність до депресії, порушення сну, скарги неспецифічного та неврологічного характеру (підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення, головний біль, зорові порушення, зниження пам'яті тощо) [13, 14].

Клінічними показаннями для визначення рівня пролактину є порушення менструального циклу, безпліддя, галакторея, аномальні маткові кровотечі, гіперплазія молочних залоз, зниження лібідо, ожиріння, остеопенія, депресія, порушення сну, неврологічні розлади, порушення зору [9].

З огляду на різноманіття етіологічної структури істинної гіперпролактинемії, диференційна діагностика має включати ретельний збір анамнезу захворювання, інструментальне обстеження органів і систем, задіяних у процесах регуляції секреції чи метаболізму пролактину [4, 16].

Важливість комплексного послідовного підходу засвідчує наведений нижче клінічний випадок.

### Клінічний випадок 1

*Пацієнтка К., 23 років, жителька обласного центру Західної України, домогосподарка, заміжня. Звернулася із приводу відсутності вагітності протягом двох років статевого життя без запліднення. Скарги на нерегулярні менструації, слабкість, сонливість, забудькуватість, випадіння волосся, схильність до закріпів в останні місяці. Зріст пацієнтки — 164 см, маса тіла — 77 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 28,6 кг/м<sup>2</sup>.*

*Анамнез.* Встановлено, що менструальний цикл не регулярний з часу менархе (15 років), затримки до 2-3 міс, менструації болючі. Періодично приймала нестероїдні протизапальні препарати, вітаміни. Консультація гінеколога вперше у 19 років із початком статевого життя (боялася вагітності при затримці менструації). Після ультразвукового обстеження (УЗО) встановлено діагноз «полікістоз яєчників». Із лікувальною і контрацептивною метою було призначено лікування: комбінований оральний контрацептив, що містить 0,035 мг етінілестрадіолу і 2 мг ципротерону ацетату, генікохель, оваріум композитум.

На фоні лікування менструальний цикл став регулярним — 3-4 дні через 28 днів, однак у зв'язку зі збільшенням маси тіла на 6 кг лікування через 7 міс припинила.

Із сімейного і соматичного анамнезу з'ясовано, що мати пацієнтки страждала на вузловий зоб, у зв'язку із чим їй була проведена струмектомія. Чи отримує мати терапію з приводу патології щитоподібної залози (ЩЗ), пацієнтка не знає.

*Обстеження.* Пацієнтці проведено комплексне обстеження, включаючи УЗО ЩЗ, органів малого таза, гормональні дослідження.

При обстеженні виявлено ознаки аутоімунного тиреоїдиту (об'єм ЩЗ — 24 мл<sup>3</sup>, об'ємні утворення відсутні, неоднорідна ехо-структура, титр антитіл до тиропероксидази 235 Од), субклінічного гіпотиреозу (тиреотропний гормон ТТГ) — 6,6 мМО/л), гіперпролактинемія (пролактин — 52,9 нг/мл). З метою виключення аденоми гіпофіза пацієнтці було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) із контрастуванням. За результатами обстеження встановлено: накопичення контрасту рівномірне, розміри гіпофіза відповідають параметрам норми. Даних, що вказують на мікроаденому гіпофіза, не виявлено. Чоловік обстежений, фертильний.

При виявленні підвищеного рівня пролактину необхідно виключити патологію печінки, наднирників, ЩЗ, сечовидільної системи, синдром полікістозних яєчників. При дефіциті тиреоїдних гормонів відбувається порушення продукції тропних гормонів гіпофіза, при цьому частота гіперпролактинемії при маніфестному гіпотиреозі спостерігається у 35% випадків, при субклінічному — у 22%. Відсутність нормалізації тиреоїдного статусу пацієнтки не дозволяє ефективно нормалізувати рівень пролактину [1, 12].

*Мета лікування* — нормалізація рівня пролактину і функції ЩЗ, відновлення фертильності. Пацієнтці у зв'язку із безпліддям на фоні гіперпролактинемії, субклінічного гіпотиреозу, аутоімунного тиреоїдиту призначено відповідне лікування: левотироксин — 125 мкг/добу з корекцією дози до досягнення рівня ТТГ 2 мМО/л, Достинекс — із початкової дози 0,25 мг двічі на тиждень із корекцією дози через 1 міс до досягнення рівня пролактину 12 нг/мл, дидрогестерон — по 10 мг двічі на добу.

Нормалізація рівня пролактину була досягнута через 3 міс терапії. Продовжено терапію субклінічного гіпотиреозу зі зменшенням дози левотироксину. На фоні нормалізації гормонального гомеостазу (пролактин — 12,6 нг/мл, ТТГ — 2,2 мМО/л) й адекватної прегравідарної підготовки (фолієва кислота, йодомарин у рекомендованому дозуванні) у пацієнтки діагностовано маткову вагітність.

Важливим аспектом діагностики є виключення феномена макропролактинемії, що є особливо значущим при виявленні підвищеного рівня пролактину за відсутності клінічних проявів гіперпролактинемії. Макропролактинемія означає ситуацію, за якої циркулюючий пролактин представлений переважно у вигляді високомолекулярної біологічно неактивної фракції. Поширеність феномена макропролактинемії у популяції становить, за даними різних авторів, від 0,1 до 30% [13].



В.І. Пирогова

### Клінічний випадок 2

*Пацієнтка В., 29 років, звернулася на обстеження з приводу підготовки до планованої вагітності. Скарг не виявляє. Менструальний цикл регулярний, менструації по 4-5 днів через 28 днів.*

*Обстеження.* При обстеженні встановлено підвищення рівня пролактину до 31,6 нг/мл. Галакторея відсутня. Функція нирок, ЩЗ, вуглеводний і ліпідний обмін не порушені. Повторне дослідження рівня пролактину показало аналогічні результати (32,3 нг/мл).

З метою корекції рівня пролактину призначені рослинні дофаміноміметики протягом 3 міс. Контроль рівня пролактину через 3 міс змін не показав. У зв'язку з неефективністю рослинного дофаміноміметика пацієнтці рекомендовано проведення МРТ головного мозку з контрастуванням. За результатами МРТ аденома гіпофіза не виявлена.

У веденні даного клінічного випадку не взяті до уваги рекомендації щодо виключення феномена макропролактинемії за відсутності клінічних проявів гіперпролактинемії [10, 13]. Позитивним результатом вважається рівень макропролактину >60%, який свідчить, що підвищений рівень пролактину не пов'язаний із гормональною активною фракцією, значення <40% підтверджує істинність гіперпролактинемії, що вимагає відповідної терапії [10].

Пацієнтці рекомендовано провести визначення рівня макропролактину — результат 75%, позитивний. Діагноз «гіперпролактинемія» знятий. Рекомендована традиційна прегравідарна підготовка.

Підсумовуючи цей клінічний випадок, слід підкреслити важливість правильно побудованого алгоритму комплексного клініко-параклінічного обстеження пацієнтки на основі існуючих рекомендацій [6, 13], що дозволило б уникнути необґрунтованих обстежень і лікування.

Розглянемо інший клінічний випадок. При рівні макропролактину між 40% і 60% результат вважається сумнівним, тактика ведення визначається клінікою та даними додаткових досліджень. Із приводу обов'язковості визначення рівня макропролактину в експертів єдиної думки немає. Згідно з останніми рекомендаціями з діагностики та лікування гіперпролактинемії,

Продовження на стор. 6.

В.І. Пирогова, д. мед. н., професор, С.О. Шурпяк, к. мед. н., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Клінічні аспекти синдрому гіперпролактинемії

Продовження. Початок на стор. 5.

визначення макропролактину показано при безсимптомному підвищенні рівня пролактину, водночас згідно з рекомендаціями Європейської нейроендокринологічної асоціації (European Neuroendocrine Association, ENEA), виключення макропролактинемії має проводитися всім пацієнтам із діагностованою гіперпролактинемією [4, 6, 13, 15, 19].

Однією з рідкісних причин гіперпролактинемії є ектопічна секреція пролактину. Симптоматична гіперпролактинемія описана при таких захворюваннях, як нирково-клітинний рак, гонадобластома, рак шийки матки, неходжкінські лімфоми, колоректальна аденокарцинома, ектопія тканини гіпофіза при тератомах яєчника. З огляду на рідкість даних причин, пошук позагіпофізарного джерела пролактину у більшості випадків вважається невиправданим [2].

Виявлення гіперпролактинемії після виключення можливих фізіологічних і фармакологічних причин вимагає проведення МРТ головного мозку з контрастуванням для виключення пролактиноми гіпофіза, при цьому подальша тактика ведення пацієнтки залежить від виявлення пухлин та її розмірів. Понад 90% аденом гіпофіза є мікропролактиномами (<10 мм у діаметрі), 10% пухлин належать до макропролактином (>10 мм у діаметрі) [6, 14]. Однак, за даними ряду авторів, навіть за допомогою МРТ у 25-45% випадків візуалізувати аденому не вдається [11].

При проведенні МРТ головного мозку часто виявляється кіста кишені Ратке, друга за поширеністю патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи після аденом гіпофіза. Кіста кишені Ратке є доброякісною анатомічною структурою, яка формується в результаті аномальної інволюції кишені Ратке з розвитком кісти між адено- і нейрогіпофізом [17]. Розміри кісти коливаються від декількох міліметрів до 4-5 см, вміст, як правило, представляє суміш білка й холестерину. Кісти кишені Ратке невеликих розмірів в основному характеризуються безсимптомним перебігом, натомість як великі можуть здавлювати

прилеглі структури – нервову тканину, зорове перехрещення, гіпофіз, викликаючи відповідну симптоматику [8]. Гіперпролактинемія за наявності кісти кишені Ратке може бути зумовлена так званним stalk-ефектом – здавленням ніжки гіпофіза і порушенням адекватного транспорту дофаміну. При цьому спостерігається помірне підвищення рівня пролактину, що, однак, може мати місце при пролактиномах і неактивних аденомах гіпофіза, а в ряді випадків спостерігається поєднання кісти кишені Ратке з пролактиномою [8].

Розглянемо клінічну ситуацію, яка засвідчує важливість дотримання визначених діагностично-лікувальних підходів. Основними завданнями лікування гіперпролактинемії є нормалізація рівня пролактину, відновлення фертильності, нормалізація менструального циклу, досягнення регресії або стабілізації росту за наявності пролактинсекретуючої аденоми гіпофіза [6, 16].

### Клінічний випадок 3

**Пацієнтка С., 34 років,** звернулась за консультацією у зв'язку з відсутністю менструації протягом 3 міс після припинення лактації. Пологи перші, без особливостей, грудне вигодовування впродовж 1,5 року.

**Анамнез.** Лікування з приводу безпліддя, мікроаденоми гіпофіза (діаметр – 4 мм). Отримувала каберголін по 0,5 мг двічі на тиждень протягом 6 міс. У зв'язку з настанням вагітності лікування припинила, контрольне МРТ до й під час вагітності не проводилося. Після пологів обстеження не проходила, лікування не відновлювала.

Галакторея середньої інтенсивності. Рівень пролактину – 98 нг/мл. За результатами МРТ діагноз «мікроаденома» підтверджений, констатовано прогресування пухлинного процесу – мікроаденома діаметром 6 мм із супраселлярним ростом. Консультація окуліста:

незначне звуження полів зору на білий колір по периферії обох очей.

Пацієнтка отримала консультацію нейрохірурга – оперативне лікування не показано, рекомендовано терапію каберголіном. Призначено Достинекс по 0,5 г двічі на тиждень із контролем рівня пролактину, первинно – через 1 міс від початку терапії для необхідної корекції; МРТ головного мозку – через 6 і 12 міс. Враховуючи попередній досвід недбалого ставлення до лікування, пацієнтка отримала інформацію, що зниження дози каберголіну або його відміна рекомендується не раніше ніж через 2 роки безперервного лікування, за умови тривалої нормалізації рівня пролактину і позитивного регресу мікроаденоми за даними МРТ. На час лікування рекомендована бар'єрна контрацепція.

Наведена клінічна ситуація свідчить, наскільки важливою є комунікація з пацієнтками, у яких гіперпролактинемія пов'язана з наявністю аденоми гіпофіза.

При терапії агоністами дофаміну пацієнткам репродуктивного віку доцільно використовувати бар'єрну контрацепцію, оскільки у разі чутливості пролактиному до препарату після нормалізації рівня пролактину відновлення овуляції відбувається досить швидко. Під час вагітності пацієнткам із мікроаденомами показано ретельне клінічне обстеження, питання грудного вигодовування необхідно вирішувати індивідуально, однак, за деякими рекомендаціями, період лактації доцільно обмежувати 6-12 міс, а в окремих випадках – зовсім від неї відмовитись. Іноді після вагітності може спостерігатись ремісія захворювання. У цьому разі поновлення терапії не показано, однак подальше спостереження необхідне протягом не менш ніж 5 років [18].

**Отже, гіперпролактинемія відіграє важливу роль у патогенезі дисгормональних захворювань, патології молочних залоз, метаболічних порушень тощо. Своєчасна діагностика й адекватна терапія гіперпролактинемії, заснована на сучасних світових і вітчизняних клінічних рекомендаціях, дозволяє не лише відновити стан репродуктивного здоров'я, фертильність пацієнток, а й запобігти розвитку небезпечних ускладнень та патологій.**

### Література

1. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии: Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 3 (85). С. 127-134.
2. Калинин С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции. – М.: Практическая медицина, 2013. – 108 с.
3. Пирогова В.І., Вереснюк Н.С., Шурпяк С.О. Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 9 (125). – С. 10-16.
4. Рыкова О.В. Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики // Здоровье женщины. – 2016. – № 3 (109). – С. 126-128.
5. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 22 (5). – С. 250-259.
6. Тронько М.Д., Антипкин Ю.Г., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016) // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (10). – С. 8-18.
7. Chen X.A., Burt M.G. Hyperprolactinaemia. Aust Prescr. 2017; 40:220-4 https://doi.org/10.18773.
8. Cohan P., Foulad A., Esposito F. et al. Symptomatic Rathke's cleft cysts: A report of 24 cases. J Endocrinol Invest. 2014; 27(10):943-948. doi: 10.1007/bf03347537.
9. Crosignani P.G. Management of hyperprolactinemic infertility. Middle East Fertility Society J. 2012; 17: 63-69.
10. Fahie-Wilson M., Smith T.P. Determination of prolactin: the macroprolactin problem. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:725-742. doi: 10.1016/j.beem.2013.07.002.
11. Glezer A., Bronstein M.D. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97: 2211-2216.
12. Hekimsoy Z. et al. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr. J. 2010; 57 (12) 1011-1015.
13. Lu C.C., Hsieh C.J. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients. Kaohsiung J. Med. Sci. 2012; 28 (2): 94-99.
14. Mann W.A. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. Eur J Clin Invest. 2011;41:334-342.
15. Matalliotakis M., Koliarakis I., Matalliotaki C., Trivli A., Hatzidakis E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. Acta Biomed. 2019; 90(1): 149-157. doi: 10.23750/abm.v90i1.8142.
16. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(2): 273-88.
17. Nishioka H., Haraoka J., Izawa H., Ikeda Y. Magnetic resonance imaging, clinical manifestations, and management of Rathke's cleft cyst. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64(2):184-188. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02446.x.
18. Palubka S., Adamiak-Godlewska A., Winkler I., Romanek-Piva K., Rechberger T., Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. Prz Menopauzalny. 2017; 16:1-7. doi: 10.5114/pm.2017.67364.
19. Vantckova M., Seidl Z., Hana V. et al. Macroprolactinomas: Retrospective follow up study in the MR imaging and correlation with clinical symptomatology. Neur. Endocrinol. Let. Dec. 2007; 28: 841-845.

Надруковано за підтримки представництва «Пфайзер Експорт Бі Бі».



# ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін

ДОСТИНЕКС (каберголін), таблетки по 0,5 мг: 2 або 8 таблеток у скляному флаконі.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю протягом тривалого часу; після народження мертвого плода або аборт; лікування гіперпролактинемічних станів – порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т.ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактини), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією – основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. Протипоказання: Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу або до будь-яких алкалоїдів ріжків. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легень, перикарда та заочеревного простору. Каберголін протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю та вагітним з гестозом. Каберголін не слід застосовувати одночасно з антипсихотичними лікарськими засобами або жінкам з післяродовим похолом в анамнезі. Каберголін протипоказаний для доготривалого лікування, якщо є ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування. Спосіб застосування та дози: Інгібування/пригнічення фізіологічної лактації: Достинекс слід застосовувати протягом першого дня після пологів. Рекомендована терапевтична доза препарату становить 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг), що приймається однократно. Для пригнічення лактації, що вже встановилася, рекомендований терапевтичний режим дозування становить 0,25 мг (1/2 таблетки по 0,5 мг) кожні 12 годин протягом 2 днів (базальна доза – 1 мг). При гіперпролактинемії рекомендована стартова доза – 0,5 мг 1 раз на тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази на тиждень (капрікола, у понеділок та четвер). Підвищати тижневу дозу слід поступово, бажано – на 0,5 мг/тиждень, щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза – 1 мг/тиждень і може коливатись у діапазоні 0,25 мг – 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза > 1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. Побічні ефекти: Безсимптомне зниження артеріального тиску, постуральна артеріальна гіпотензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрит, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астенія/стоматит, запори, блювання, приливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейна, з тяжкою печінковою недостатністю, печінковою виразкою або шлунково-нишковими кровоточками, або з серйозним психічним, особливо психотичним захворюванням в анамнезі. При тривалому прийомі препарату необхідний регулярний моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностичну стани гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення – запобігти їй виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідами антибіотиками не рекомендується. Фармакологічні властивості: Каберголін – дофамінергічне похідне ріжків з сильним і тривалим пролактинінгібуючим ефектом. Категорія відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA5194/01/01 від 05.02.2019 р.

Література:

\* - С. Ю. Калинин. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010-90с.

\*\* - М. Д. Тронько, Ю. Г. Антипкин, В. В. Камінський, Т. Ф. Татарчук та інші.

«НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНСЕНСУС ЩОДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ»

(2016) доступно за просяннями <http://reproduct-endo.com/article/download/78796/74527> від 17.09.19

PP-DOS-UKR-0032





## ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

### Здоров'я України® Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України «Преса поштою» на 2020 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також звернувшись до редакції за тел. (044) 364-40-28.

### Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 380,00 грн.

#### Для редакційної передплати видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:  
р/р UA 253510050000026007628853200 у ПАТ «УкрСиббанк»,  
МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, що підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,  
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2  
Телефон відділу передплати: (044) 364-40-28,  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785 Пр UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»	12 місяців (2020 р.)	380,00
(передплатний індекс – 89326)		

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785 Пр UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»	12 місяців (2020 р.)	380,00
(передплатний індекс – 89326)		

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Ученые: ЭКО повышает риск гестационного диабета

По данным экспертов из Университета Аристотеля в г. Салоники, у женщин, прибегающих к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), увеличивается риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД) на 53%. Исследование представили на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD 2019) 16-20 сентября.

Были проанализированы данные 38 исследований, опубликованных с 1995 по 2017 год, в которых сравнивался риск развития ГСД при одноплодной беременности, достигнутой с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) с естественным зачатием. В учет не брались исследования, в которых присутствовала стимуляция овуляции или внутриматочная инсеминация. Обнаружилось, что у 4766 из 63 760 женщин, которые забеременели благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), и у 158 526 из 1 870 734 участниц, которые зачали самопроизвольно, развился ГСД. Было установлено, что одноплодные беременности, достигнутые с помощью ВРТ, ассоциировались с более высоким риском развития ГСД, чем спонтанные зачатия (относительный риск (ОР) = 1,53).

По мнению исследователей, полученные результаты свидетельствуют о значимости раннего выявления ГСД у женщин, которые планируют зачатие с помощью ВРТ, чтобы избежать осложнений при беременности и осуществить своевременное вмешательство. Эксперты отметили, что пока не известна точная причина, по которой у женщин, прибегающих к ВРТ, увеличивается риск ГСД, и необходимы дальнейшие исследования.

### Вышла десятая версия рекомендаций EACS по борьбе со СПИДом

Европейское клиническое общество борьбы со СПИДом (EACS) выпустило десятую версию рекомендаций по антиретровирусной (АРВ) терапии, где впервые предлагается начинать лечение с двойного режима (долутегравир и ламивудин) при условии отрицательного теста на вирус гепатита В, сообщает портал MedScare.

В новой версии руководства взаимодействие АРВ-препаратов с различными классами лекарственных средств выделены в отдельный обширный раздел. Впервые появились рекомендации для пациентов с избыточным весом, ожирением и старческой астенией (старческой хрупкостью).

Особое внимание уделено пациентам старшего возраста. Указаны самые назначаемые препараты и ТОП-10 тех, которых стоит избегать у таких пациентов. В их числе антигистаминные средства первого поколения, бензодиазепины и атипичные нейролептики. Учтены изменения функций почек и печени (в том числе возрастные) при дозировании различных АРВ-препаратов.

Новые рекомендации доступны сразу в нескольких форматах: интерактивный сайт, печатная версия и мобильное приложение. Онлайн- и мобильная версии содержат ссылки на дополнительные видеоматериалы, расширяющие информацию, представленную в руководстве. Разработчики сообщают, что печатная версия будет обновляться раз в два года, онлайн-версия – ежегодно, не исключено внесение поправок в режиме реального времени. В настоящий момент на русском языке доступна девятая версия рекомендаций 2017 года.

### Протестирован новый метод выявления рака щитовидной железы

Ученые из Техасского университета в г. Остине протестировали новый способ выявления рака щитовидной железы (РЩЖ), предполагающий получение молекулярного профиля или фингерпринта («отпечаток пальцев») опухоли с помощью масс-спектрометрической визуализации. Разрабатываемый метод является более быстрым и примерно на две трети более точным, чем существующие способы диагностирования РЩЖ.

Для установления диагноза РЩЖ врачи обычно применяют тонкоигольную аспирационную биопсию (ТИАБ), примерно 1 из 5 результатов которой не способен точно определить наличие или отсутствие этого вида рака. В таких случаях прибегают к генетическим тестам, но и они могут дать ложноположительные результаты.

В ходе тестирования метаболического анализа с помощью масс-спектрометрии десорбционной электрораспылительной ионизации (DESI-MS визуализации) были рассмотрены образцы тканей 178 человек, чтобы выявить доброкачественные фолликулярные аденомы, злокачественные фолликулярные и папиллярные карциномы. Затем точность нового метода идентификации РЩЖ посредством получения фингерпринта опухоли проверили в пилотном исследовании с участием 68 участников, которые прошли ТИАБ (при этом результаты биопсии почти трети из них были под сомнением). В ходе испытания лишь 1 из 10 результатов оказался ложноположительным. Таким образом, стало возможным не допустить излишнего хирургического вмешательства у 17 участников.

Полученные результаты планируется подтвердить в двухгодичном исследовании с участием около тысячи человек в Австралии, Бразилии и США. До сих пор РЩЖ трудно определить, и зачастую врачи назначают операции, после которых многим людям на протяжении всей жизни нужно следовать гормональной заместительной терапии. Если результаты пилотного исследования подтвердятся, будет возможно предотвратить излишние операции по полному или частичному удалению щитовидной железы.

По материалам <https://medvestnik.ru>

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.В. Давидова**, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР  
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ

Ігор Іванченко  
Людмила Жданова

Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.  
Передплатний індекс 89326

Адреса для листів:  
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... (044) 363-40-22  
Відділ маркетингу ..... (044) 364-40-27  
Відділ передплати  
та розповсюдження ..... (044) 364-40-29

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»  
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Підписано до друку жовтень 2019 р.  
Замовлення № 0000174.

Наклад 15 000 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Сердечно-судинні ускладнення впливають на розвиток онкозаболеваний

Пацієнти, перенесли серцево-судинні ускладнення, підвержені підвищеному ризику розвитку злокачественних новообразовань. К такому висновку прийшла група учених під керівництвом експертів з Массачусетської лікарни загального профілю (MGH). Результати дослідження представили на науковому засіданні Американської кардіологічної асоціації (AHA 2019) 16-18 листопада в г. Філадельфії.

Були розглянуті дані 12 712 учасників (середній вік – 51 рік) дослідження Framingham Heart Study, яке тривало майже 15 років, без серцево-судинних захворювань (ССЗ) або онкозаболеваний на початковому рівні. В якості вимірювання ризику ССЗ застосували оцінку 10-річного ризику розвитку атеросклеротических серцево-судинних захворювань (ASCVD). В процесі спостереження було зареєстровано 1670 випадків розвитку злокачественних опухолей (19% – рак шлунково-кишкового тракту; 18% – молочної залози; 16% – простати; 11% – легких). Дослідники виявили, що:

- Фактори ризику ССЗ, включаючи вік, стать, високе артеріальне тиск і статус куріння, були безпосередньо пов'язані з ризиком розвитку злокачественних новообразовань.
- У пацієнтів з ASCVD  $\geq 20\%$  ризик виникнення будь-якого онкозаболевания був мінімум в 3 рази вище, ніж у учасників з ASCVD  $\leq 5\%$ .
- У людей, які в ході дослідження пережили серцево-судинні ускладнення, ризик розвитку злокачественних опухолей в результаті був в 7 раз вище.
- Пацієнти з високим рівнем мозгового натрийуретического гормону NT-proBNP (біомаркера, зазвичай підвищується при серцевій недостатності) також були в більшій ступені підвержені ризику онкозаболеваний.

Як зазначила ведучий дослідник д-р Емілі Лау, ССЗ і злокачественні опухолі розділяють багато загальних факторів ризику, включаючи вживання тютюну, неправильне харчування і недостатню фізичну активність. По думці експерта, наступним кроком повинно стати виявлення біологічних механізмів, що визначають зв'язок між онкозаболеваниями і патологіями з боку серцево-судинної системи.

Раніше експерти з Університету Торонто також досліджували цю проблему і встановили зв'язок між перенесеним в дитинстві онкологічним захворюванням і збільшенням ризику розвитку ССЗ.

По матеріалам <https://medvestnik.ru>

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF

XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІ

---

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВІВВЕДЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ  
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Міністерство охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT (EF)

Генеральний партнер: Canon

19–21 травня 2020 року

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Виставковий центр ACCO International  
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б  
ст. метро «Шулявська»

ВСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ  
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ  
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІНОЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:  
☎ +380 (44) 206-10-16  
✉ [med@lmt.kiev.ua](mailto:med@lmt.kiev.ua)

З питань участі у Конгресі:  
☎ +380 (44) 206-10-99  
✉ [info@medforum.in.ua](mailto:info@medforum.in.ua)

[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)





# Елевіт® Пронаталь – вітамінно-мінеральний комплекс з потужною доказовою базою\*

- На **92%** знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки\*
- На **58%** знижує ризик розвитку вад серця\*
- На **79%** знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи\*
- На **81%** знижує ризик розвитку вад кінцівок\*



\*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437-449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату, РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014, ТОВ «Байєр», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

\*\* Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

# Профилактика гестационных осложнений с использованием подходов P4 в медицине

В первой декаде 21-го столетия впервые прозвучали доводы о том, что системе здравоохранения стоит перейти от «реакции на болезнь» к подходу P4, базирующемуся на четырех принципах – прогнозирование, профилактика, персонализация и партисипаторность (непосредственное участие пациента). Такой подход очень важен в современном акушерстве, репродуктивной медицине, перинатологии – в частности, при решении проблемы предупреждения гестационных осложнений.

Основные элементы этого подхода уже получили широкое признание и развились в системное предоставление пациентам, потребителям и врачам персонализированной информации об уникальном опыте каждого человека в отношении здоровья и болезней на молекулярном, клеточном и органном уровнях. Такая информация позволяет оптимизировать затраты благодаря индивидуальному подходу к уникальной биологии каждого человеческого организма и лечению причин, а не симптомов заболевания. Кроме того, партисипаторность пациента, связанная с его осознанием ответственности за состояние собственного здоровья, обеспечивает основу для его конкретных действий, поскольку он наблюдает за влиянием решений, касающихся своего образа жизни.

Учитывая, что при внедрении реформ в системе здравоохранения Украины особая роль отводится врачу первого контакта – семейному, именно профилактическая направленность подхода P4 для предупреждения гестационных осложнений приобретает особую значимость.

В настоящее время трансформация этого сектора здравоохранения в направлении стандартов P4 происходит несколькими основными способами (таблица). В частности, переход на новую систему медицинской помощи подразумевает предоставленные действенной и значимой инфор-

мации женщине репродуктивного возраста об экономически оправданных подходах к профилактике у нее возможных гестационных осложнений на этапе планирования беременности. Это, как минимум, рекомендации, касающиеся полноценного питания, профилактики дефицитных состояний, адекватной физической активности, устранения вредных привычек, коррекции избыточной массы тела, санации очагов инфекции. Такое индивидуальное предоставление информации, подкрепленное сведениями из релевантных источников в социальных сетях, способствует позитивным изменениям в поведении женщины, формированию ее более ответственного подхода в отношении семьи, лучшего ухода за собой и значимыми для нее людьми.

На сегодня, как показывает практика, для полного использования потенциала превентивной медицины в акушерстве и перинатологии недостаточно только клинической помощи. Более того, недооценка и несоблюдение рекомендаций по полноценному питанию, уровням активности, режиму сна, труда, отдыха существенно сказываются на качестве жизни женщины. Однако основным принципом в превентивной медицине должен стать не статистический отчет о заболеваемости, не оценка клинической помощи, а сбор и анализ данных тех женщин, которые не болели, планируют беременность, строят долгосрочные репродуктивные планы.

Если рассматривать эти подходы с экономической точки зрения, то трансформация от лечения осложнений беременности в стационаре к оздоровительному уходу в домашних условиях и без отрыва от работы является обоснованной и многообещающей.

Одним из компонентов медицины P4 в отношении женщины репродуктивного возраста является полноценное питание и обеспечение жизненно важными микро- и макроэлементами. Это обусловлено тем, что во время беременности быстрое деление клеток плода и развитие его органов требуют адекватного запаса питательных веществ, что, в свою очередь, предъявляет повышенные требования к питанию матери. Развитие плода полностью зависит от материнского организма как единственного источника питания. Поэтому, даже при правильном рационе, в этот период важны дополнительные специфические питательные вещества. Дополнение диеты является логичным выбором и не вызывает сомнений, однако многие женщины не всегда понимают, какие добавки им необходимы и безопасны для них.

Адекватное потребление пищи и дополнительных питательных веществ в период гестации признано оптимальным условием для развития плода и протекания беременности. Для удовлетворения потребностей быстро растущего плода и возрастающих физиологических потребностей матери рекомендуется повышенное потребление калорий и питательных веществ, особенно это касается фолатов, железа, йода и меди.

Необходимо подчеркнуть, что, хотя потребление питательных веществ предпочтительно должно происходить из различных источников пищи, все же маловероятно, что беременные и женщины детородного возраста могут удовлетворить свои потребности в некоторых питательных веществах только за счет диеты. Поэтому сегодня акцент делается на правильном питании в течение первых 1000 дней жизни (включая внутриутробный период), что является важнейшим аспектом здоровья и благополучия на протяжении всего жизненного цикла.

В связи с этим впервые в американские рекомендации по питанию на 2020-2025 гг. будет включен раздел, регламентирующий поступление питательных веществ в организм женщины во время беременности и кормления грудью, а также у детей от рождения до возраста 24 месяца.



Ю.В. Давыдова

В современной медицине P4 не только учитываются весьма специфические потребности в необходимых нутриентах во время беременности для поддержки роста и развития плода, но и подчеркивается важность выверенных по калорийности приемов пищи, а также адекватного отношения к применению витаминно-минеральных комплексов, особенно у беременных с соматическими заболеваниями.

Несмотря на отмеченную важность перинатального питания, до сих пор мы располагали очень ограниченными данными о рационе питания беременных женщин. Систематический обзор и метаанализ, проведенный в 2013 году Blumfield et al., выявили неоптимальное содержание железа, фолиевой кислоты и витамина D в рационе женщин в развитых странах; при этом вызывает озабоченность не соответствующее нормам потребление кальция у жительниц Японии.

Препарат Элевит® Пронаталь специально разработан для того, чтобы будущие мамы могли удовлетворить свои диетические потребности, получая тщательно сбалансированный витаминно-минеральный комплекс до, во время и после беременности. Каждая капсула содержит рекомендуемые дозы основных нутриентов, включая железо, фолиевую кислоту и комплекс витаминов группы B, C, D, E и K, которые, как показывают исследования, имеют важное значение для развития будущего ребенка. Фолиевая кислота важна для развития фетоплацентарного комплекса, и, наряду с витамином B<sub>12</sub> и железом, позволяет поддерживать нормальное кроветворение, что важно для кровоснабжения во время беременности. Как следствие, эти нутриенты помогают уменьшить утомляемость, а также поддерживают адекватную работу иммунной системы.

Таким образом, адекватное, сбалансированное потребление дополнительных питательных веществ в период беременности является оптимальным условием для развития плода и здоровья женщины.

Таблица. Основные подходы P4 в сфере репродуктологии

Направление трансформации	Профилактика гестационных осложнений
Переход от усредненных данных из ограниченных тестовых когорт к математически сложному анализу миллиардов точек данных, сгенерированных для каждого индивида в популяции	Индивидуальный подсчет баллов риска (например, риск тромбоза глубоких вен)
Заболевания диагностируются и лечатся с гораздо большей экономической эффективностью, если имеет место анализ их молекулярного и клеточного происхождения у каждого индивидуума	Возможное прогнозирование риска врожденной патологии, аутоиммунных заболеваний
Гармонизация цикла ускоряющихся биомедицинских инноваций с наукой об открытиях, интеграция лечения заболеваний или улучшения самочувствия потребителей в домашних условиях и на рабочих местах	Дозированные физические нагрузки, полноценное питание, обеспечение микро- и макроэлементами
Развитие системы здравоохранения смещается от лечения болезней/осложнений в стационаре/ амбулатории в сторону активного сохранения и улучшения самочувствия потребителей в домашних условиях и на рабочих местах	Профилактические мероприятия для минимизации дефицитных состояний (назначение препаратов магния, железа, фолиевой кислоты, витаминов группы B, микроэлементов)
Формирование оздоровительной индустрии, потенциально сопоставимой с существующей моделью здравоохранения	Создание направления осознанного материнства

# Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції

**Найбільш сприятливий для народження дітей вік жінки – від 18 до 35 років, хоча загально визнаним репродуктивним віком є період 15-49 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік молодше 18 років, коли лише формується спосіб життя, що надалі визначатиме фізичне та психічне здоров'я. Іншим, не завжди сприятливим для народження дітей, є вік старше 35, й особливо – після 40 років. Цей період уже характеризується згасанням гормональної активності, накопиченням вантажу соматичної патології та зниженням репродуктивних показників.**

На сьогодні у віковій структурі вагітних відбувся значний зсув у бік збільшення частки саме жінок старшого репродуктивного віку (>35 років) порівняно з юніми жінками на фоні зменшення загальної кількості пологів. Якщо останній факт можна розцінювати як беззаперечно позитивний, то збільшення кількості вікових вагітних має декілька аспектів.

Позитивним можна вважати більшу психологічну налаштованість на материнство, свідомий підхід до планування та виношування вагітності, більш сприятливий соціально-економічний статус жінки. Свідоме відкладання вагітності є загальносвітовою тенденцією, що пояснюється більшою зайнятістю жінки у суспільно-соціальному житті, прагненням створити певний матеріальний базис тощо.

В умовах сьогодення тенденція до більш пізнього народження дитини спостерігається дедалі частіше у розвинених країнах. Звичайно, природні процеси старіння ендокринної системи та органів, які беруть участь у заплідненні та виношуванні вагітності, мають першочергове значення. Але завдяки успіхам сучасних технологій у жінок старшого репродуктивного віку з'являється можливість втілити мрію материнства за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). На заваді цьому може стати наявність соматичної та гінекологічної патології, яка на фоні вагітності, що настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зумовлює ризик розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду. Отже, незважаючи на актуальність, проблема забезпечення неускладненого перебігу вагітності у віці старше 35 років все ще потребує вивчення.

За даними Організації економічного співробітництва й розвитку (2015), фактична частка матерів, які народжують у віці старше 40 років, в Україні становила 1,6% порівняно із 7,3% в Італії та майже 5% в Іспанії, Ірландії, Греції. Відчутно менше, ніж в інших європейських країнах, в Україні народжують і жінки віком 45-49 років – у середньому дві жінки на 10 тис., тоді як у Греції цей показник становить 15, в Ірландії – 13, в Італії – 11.

Останні 30 років продемонстрували тенденцію до відтермінування жінками дітонародження до віку ≥35 років. Це спричинено багатьма факторами: успіхи медицини у лікуванні неплідності, зокрема ширші можливості використання ДРТ, вищий рівень зайнятості та освіти жінок і більша кількість тих, які працюють на керівних посадах; більш пізні досягнення фінансової незалежності; обмежене число неповних робочих місць та відсутність гнучкого робочого

графіка, що ускладнюють поєднання роботи й материнства. Ці соціальні тенденції укупі з більшим діапазоном лікування безпліддя призвели до постійно зростаючої популяції жінок, які завагітніли після досягнення 35 років [34].

**Узагальнюючи певний світовий досвід щодо питань перебігу та наслідків пізньої вагітності, отримані дані можна розділити на дві великі групи: «за» та «проти».**

Отже, перш за все, що говорить «за» відкладене дітонародження:

- ризик втрати дитини під час вагітності у жінок віком ≥35 років усього на 2% більший, ніж у 25-річних жінок;
- жінки ≥35 років більш відповідально підходять до народження дитини, ніж молоді матері;
- «вікові мами» більш серйозно стежать за своїм здоров'ям та перебігом вагітності;
- малюки з'являються на світ більш здоровими та врівноваженими, ніж у 20-річних матерів;
- жінки ≥35 років більш схильні до народження близнюків (ймовірність народження близнюків природним шляхом є найвищою у віці 35-39 років, надалі вона зменшується);
- жінки, які народжують дітей після 35 років, можуть стати довгожителами: чим довше зберігається репродуктивна функція, тим повільніше старіють інші системи організму;
- багато з тих, хто дожив до 95 років, народили останню дитину саме після 35 років. Таку ситуацію пов'язують із тим, що у вікових матерів підвищена мотивація – виростити дітей та допомогти їм стати на ноги.

А що говорить «проти» народження дітей у більш пізньому віці?

- після 30 років у жінок спостерігається певне зниження здатності до зачаття;
- жінки ≥35 років мають більший ризик підвищення артеріального тиску (на 60%) та ЦД (у 4 рази), вперше виявлених саме під час вагітності, порівняно із жінками 20-30 років;
- із віком у жінки зростає ризик народження дитини з певними хромосомними порушеннями, найбільш поширеним із яких є синдром Дауна: у жінок вікової групи 25 років ризик народження дитини із синдромом Дауна становить 1 випадок на 1250 народжень, у 30 років – 1 на 1000, у 35 – 1 на 400, у 40 – 1 на 100, а у 45 років – 1 на 30;
- частота викиднів серед жінок старшого віку є значно вищою, ніж серед молодших вагітних: для жінок із підтвердженою вагітністю ризик викидня становить 9% у віковій групі 20-24 роки й сягає 25% у групі 35-39 років та понад 50% – у віці 42 роки. Зростання частоти виникнення хромосомних порушень сприяє підвищенню ризику викидня, що пов'язаний із віком матері;

• у жінок віком ≥35 років зростає частота позаматкової вагітності, передлежання плаценти, мертвородження та народження дітей із малою масою тіла і в стані асфіксії, а також розродження шляхом кесаревого розтину;

• у жінок >40 років після пологів може частіше відбутися «обвал» у стані здоров'я: швидкоплинний рак, декомпенсація захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету (ЦД) тощо [11, 18].

При відкладеному дітонародженні (у віці ≥35 років) негативний відбиток на стан здоров'я жінки накладають високий рівень стресових навантажень у сучасному світі (інтелектуальні та емоційні навантаження, економічна нестабільність, проживання в умовах воєнного конфлікту); скорочення оваріального резерву; наявність хронічного ендометриу та зниження/відсутність його рецептивності; відсутність чіткої двофазної менструального циклу (МЦ); наявність абортів анамнезу, запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), ендометріозу, соматичної патології (ожиріння, метаболічний синдром, ЦД, гіпертензивні розлади тощо).

Зупиняючись на різновидах стресорів, що дестабілізують репродуктивну систему жінки, слід виділити наступні.

**Психологічні:** зумовлюють усі види дисфункціональних порушень репродуктивної системи (передменструальний синдром (ПМС); гіпоталамічні форми аменореї) та порушення основних біоритмів (сну, МЦ, ритму продукування гормонів). На цьому фоні формується інформаційна стадія розвитку репродуктивної дисфункції, яка за тривалої дії стресорів переходить у метаболічну стадію (дистрофія та загибель частини клітин), тобто відбувається соматизація – захворювання фізичного тіла внаслідок психоемоційних проблем.

**Фізичні:** м'язові навантаження; хірургічні втручання (у т. ч. аборти, інвазивні методи обстеження); фізичні травми, різкі коливання температури довкілля.

**Метаболічні та нейроендокринні** (супроводжуються оваріальною дисфункцією): гіпер- та гіпоглікемія; гіпертагіпотиреоз; гіпер- та гіпокортицизм; гіперандрогенізм [11, 21].

**Окремим питанням у жінок старшого репродуктивного віку постає стан оваріального резерву (ОР).** Це функціональний запас яєчників, що визначає їхню здатність до генерації здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною (як і можливість адекватної відповіді на гормональну стимуляцію у циклах ДРТ). Фізіологічні фактори впливу на ОР: примордіальний пул (кількість примордіальних фолікулів у яєчниках дівчинки на момент встановлення менструальної функції) – близько 300 тис.; швидкість скорочення кількості примордіальних



І.А. Жабченко

фолікулів у яєчниках – витрачання на овуляцію та атрезію: подвоюється при скороченні примордіального пулу до 25 тис. фолікулів (вік 37,5 року є критичним для репродукції).

Отже, вік пацієнтки визначає її ОР. Так, реалізація максимальної кількості яйцеклітин біологічно запрограмована на 3-тє десятиріччя життя жінки. У 20-30 років зачаття відбувається з мінімумом проблем, до 40 років фертильними залишаються лише 50% жінок, а після 43 років здатність до самостійного зачаття різко знижується або відсутня [11, 18, 20].

Крім суто вікових чинників існує ще низка патологічних станів і ситуацій, які можуть негативно впливати на ОР. Одним із них є синдром передчасного виснаження яєчників, який розвивається до 33-38 років і характеризується низькою концентрацією естрогенів та високим вмістом гіпофізарних гонадотропінів (ФСГ >40 МО/л двічі), а також наявністю аменореї тривалістю >4 міс у віці <40 років.

Негативний вплив на ОР спричиняють і різного роду інтоксикації (інтенсивне куріння, вживання токсичних речовин, особливості професійної діяльності). Не можна не враховувати й ятрогенні чинники (операції, хімотерапія, променева терапія), хронічні ЗЗОМТ (трубно-перітонеальний чинник безпліддя, порушення кровообігу в яєчниках, автоімунні ураження тканин, порушення гормонорецепції у тканинах яєчників).

Останнім часом набувають дедалі більшого значення субклінічні токсичні впливи (промислові токсичні естрогені подібні речовини, що взаємодіють із рецепторами й порушують фолікулогенез: бісфенол А – виділяється при найменшому нагріванні з пластикового посуду й провокує проліферативні процеси, включаючи рак яєчників; заборонений у Японії, деяких штатах США тощо) [11, 18].

Хірургічні втручання на органах малого таза також можуть негативно позначитися на стані цих органів, у тому числі й на функціональності яєчників та їх ОР (кістектомії, лікування при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) знижують фертильність; операції на маткових трубах, апендектомія внаслідок порушення кровообігу

в органах малого таза й можливого розвитку спайкових процесів).

**Розглядаючи проблеми відкладеного дітонародження, не можна не звернути увагу на роль ендометрію в реалізації репродуктивних планів жінок віком  $\geq 35$  років.** Слід нагадати, що рецептивність ендометрію (здатність прийняти заплідненої яйцеклітини) є максимумом під час «вікна імплантації»: на 6-8-й день після овуляції. Але навіть за нормальних фізіологічних умов близько 40% бластоцист, що потрапили у матку, гинуть. Адже ключовою умовою зрілості ендометрію є чітка двофазність МЦ (здатність до регулярного оновлення слизової оболонки матки). Якщо розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), ендометрій, що адекватно розвинувся у I фазу МЦ, не може піддатися секреторним змінам, необхідним для імплантації, за недостатності прогестерону [11, 21].

Механічні травми слизової оболонки матки (аборти, вишкрібання, діагностичні операції) є пусковим фактором розвитку хронічного ендометриту (ХЕ) (рідко – асептичного, частіше – асоційованого з полімікробною інфекцією). У базальному та функціональному шарах ендометрію формуються інфільтрати (скупчення лейкоцитів та лімфоцитів) навколо залоз та судин. У стромі прогресують фіброзні зміни, у стінках спіральних артерій – склеротичні, клітини задіяних тканин втрачають прогестеронові рецептори (не реагують на прогестерон навіть за достатньої його кількості), порушуються тонкі міжклітинні контакти та механізм формування піноподій (специфічних органел-виростів на поверхні епітелію у вигляді «ніжок», що є необхідними для успішної імплантації бластоцисти); при цьому можуть формуватися синехії (синдром Ашермана). За тривалого перебігу ХЕ ушкоджена слизова оболонка матки втрачає рецептивну здатність, стає стоншеною, не відповідає на гормональні стимули, що призводить до безпліддя або значного ризику ранніх репродуктивних втрат [11, 12].

Іншими гормонозалежними станами матки як причинами інфертильності можуть виступати гіперплазія та поліпоз ендометрію, лейоміома матки, внутрішній ендометріоз. Всі ці гормонозалежні стани пов'язані з порушеною гормонорегуляцією на рівні органів-мішеней.

Отже, зважаючи на велике розмаїття причин порушення фертильності у жінок віком  $\geq 35$  років, в якості первинної профілактики порушень репродукції є запобігання абортів як засіб збереження здатності до дітонародження.

Відомо, що наявність абортів в анамнезі збільшує вірогідність безпліддя в 1,6 рази; серед безплідних пар у 53,4% спостережень причиною було саме жіноче безпліддя; 50% цих жінок мали абортів в анамнезі [9]. Отже, найефективніший засіб профілактики абортів та їх наслідків – широке інформування жіночого населення про шкідливість переривання вагітності та можливості сучасних методів контрацепції (слід інформувати жінок, що, окрім комбінованих оральних контрацептивів (КОК), інші методи не зупиняють зменшення ОР). За неможливості уникнути абортів має проводитися адекватна постабортна реабілітація, метою якої є стабілізація гормонального шторму шляхом призначення правильно підбраної гормональної контрацепції. Не менш важливим засобом є мотивація жінок віком  $\geq 35$  років до якнайшвидшого

планування бажаної вагітності та проведення їм прегравідарної підготовки за сучасними принципами [11, 21]

**Прегравідарна (преконцепційна) підготовка (ПП) – це комплекс діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на оцінку стану здоров'я та підготовку подружньої пари до зачаття, виношування вагітності й народження здорової дитини.** Метою ПП є забезпечення оптимального рівня фізичної та психологічної готовності подружжя до настання вагітності на підставі оцінки чинників ризику (медичних, соціально-економічних, культурних тощо); навчання та інформування жінок із груп ризику; проведення заходів щодо зменшення або запобігання дії негативних чинників.

**Отже, ПП у жінок віком  $\geq 35$  років має включати:**

- нормалізацію МЦ із забезпеченням його двофазності (КОК, стандартизовані екстракти прутняка звичайного);
- лікування НЛФ (мікронізований прогестерон у вагінальній/сублінгвальної формі у II фазу МЦ впродовж 3-6 міс);
- проведення реабілітаційних заходів при ХЕ: визначення та елімінація збудника, відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію; при автоімунному ХЕ – зниження активності запалення за допомогою нестероїдних протизапальних засобів; відновлення рецептивності та імунної відповіді ендометрію (естрогени/гестагени); покращення кровообігу в органах малого таза (фізіо- та бальнеотерапія);
- сприяння настанню своєчасної овуляції (L-карнітин, міо-інозитол, препарати магнію);
- відновлення адекватного фолатного (фолієва кислота (ФК) або 5-метилтетрагідрофолат залежно від наявності/відсутності поліморфізму генів фолатного циклу) та мікроелементного статусу (залізо, йод, вітаміни групи В – синергисти ФК, вітамін D);
- психологічна підтримка подружньої пари [12].

Корекцію НЛФ у жінок віком  $\geq 35$  років проводять шляхом рутинного призначення препаратів прогестерону у II фазу кожного МЦ до зачаття та впродовж гестації задля покращення репродуктивних результатів. Мікронізований прогестерон під час ПП у жінок  $\geq 35$  років призначають сублінгвально/інтравагінально по 200-300 мг/добу з 13-го по 26-й день МЦ. При настанні вагітності препарат продовжують призначати інтравагінально в дозі 200-400 мг/добу до 34-го тижня (після 22-го тижня – при високому ризику передчасних пологів).

Оскільки серед жінок віком  $\geq 35$  років досить високою є частка тих, хто має надлишкову вагу/ожиріння, патології органів травлення, зокрема з боку печінки, дуже важливою є доведена метаболічна нейтральність та нешкідливість для печінкового обміну призначення саме препаратів мікронізованого прогестерону у вагінальній/сублінгвальної формі [1, 12].

Останніми роками з'явилися нові дані щодо впливу на процеси овуляції, запліднення, розвитку плода, плаценти та новонародженого такого біологічного регулятора, як карнітин. Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондіями аденозинтрифосфату), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин. Зі збільшенням терміну гестації у плаценті зростає кількість мітохондрій, що призводить до збільшення ролі

електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти у процесах генеративних активних форм кисню.

Однією з проблемних категорій жінок віком  $\geq 35$  років із репродуктивними дисфункціями є пацієнтки із СПКЯ, у яких спостерігається комплексне порушення стану здоров'я: поєднання, як правило, ожиріння, інсулінорезистентності, гіпертензивних розладів, порушень МЦ та порушень/відсутності овуляції. При включенні L-карнітину до схеми терапії жінок із СПКЯ, резистентних до кломіфену, підвищується якість овуляції і збільшується частота настання вагітності [22].

Як відомо, частота вроджених вад розвитку плода зростає пропорційно віку вагітної жінки, і одним із провокуючих факторів є наявність фолієдефіциту. Під час вагітності ФК захищає організм матері від впливу тератогенних чинників. Недостатне її надходження супроводжується зниженням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, збільшенням кількості незрілих клітин крові, розвитком анемії. Також відомо, що дефіцит ФК призводить до розвитку вроджених вад серця та магістральних судин, дефектів нервової трубки, гіпотрофії плода, синдрому Дауна. Збільшити споживання ФК рекомендується ще на етапі ПП та в I триместрі вагітності [4, 5, 13, 14].

Крім цього, нестача ФК у прегравідарний період та впродовж вагітності спричиняє й інші негативні впливи як на стан плода, так і на здоров'я жінки [2, 5, 13, 16]. При виборі препаратів ФК слід враховувати їх дозу та можливий поліморфізм генів фолатного циклу, що унеможливує нормальне засвоєння

діючої речовини. Так, відомо, що саме цей вид генного поліморфізму у 4 рази частіше зустрічається у жінок із СПКЯ [19]. Саме тому перевагу слід віддавати препаратом, що містять вже завершений продукт метаболізму ФК (5-метилтетрагідрофолат, левомефолієва кислота), який буде на 100% засвоєний організмом, незважаючи на наявність/відсутність ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), необхідного для перетворення неактивної форми ФК на активну [5, 13, 14].

Ще одним сучасним напрямком корекції репродуктивної функції у жінок віком  $\geq 35$  років, які мають надлишкову вагу у поєднанні з СПКЯ та неплідністю, є використання таких вітаміноподібних речовин, як інозитолі. Цікаво, що у жінок із СПКЯ резистентність до інсуліну розвивається незалежно від індексу маси тіла. Систематичний аналіз ефектів міо-інозитолу у пацієнток із СПКЯ показав, що його пероральний прийом у дозі 4 г/добу сприяє зниженню індексу інсулінорезистентності, нормалізації ліпідного профілю, артеріального тиску і зниженню надлишкової секреції андрогенів [26]. Дія міо-інозитолу при СПКЯ може бути пов'язана з підвищенням чутливості до інсуліну і подальшим збільшенням поглинання внутрішньоклітинної глюкози [8].

Відновлення реакції яєчників на ендогенні гонадотропіни зменшує гіперандрогенію, відновлює менструальну циклічність та овуляцію, підвищуючи ймовірність спонтанної вагітності. Дослідження останніх років

Продовження на стор. 14.

### Прегна-5



**ДГК**  
**Залізо**  
**Йод**  
**Фолати**  
**Вітамін D**

Життєво необхідні компоненти для жінок під час прегравідарної підготовки, вагітності і лактації

Комбінація 5-ти життєво необхідних і поєднаних між собою нутриєнтів для здоров'я матері і її майбутньої дитини в ефективних, достатніх і безпечних кількостях

**Склад на 1 капсулу:**  
Риб'ячий жир 438,6 мг, в т.ч. докозагексаєнова кислота (ДГК) 250,0 мг, елементарне залізо 30,0 мг, фолати 800,0 мкг, в т.ч. фолієва кислота 400,0 мкг та левомефолієва кислота 400,0 мкг, йод (йодид калію) 200,0 мкг, колекальциферол (вітамін D) 50,0 мкг (2000 МО).

**Спосіб застосування:**  
1 капсула в день, після їжі.

[pregna-5.com](http://pregna-5.com)

В Україні близько  
**350 000\*** малюків народжується щорічно

Ми допомагаємо їм прийти у цей світ здоровими

\*дані за період з 2011 по 2015 рік

### Міофолік



- Для підвищення фертильності<sup>1,2,3,8</sup>
- Для підтримки здорової вагітності<sup>1,4,5</sup>
- При СПКЯ<sup>1,2,6</sup>
- При гіперандрогенії та інсулінорезистентності<sup>1,2,6</sup>

**Склад:**  
• Міо-інозитол – 2000 мг  
• Фолієва кислота 4-го покоління (метаболічно активна форма 5-метилтетрагідрофолат) – 200 мкг  
• Вітамін B12 – 2,5 мкг

**Спосіб застосування:**  
2 саше на день впродовж 3-6 місяців  
Вміст саше розчинити у 200 мл води

[miofolic.com](http://miofolic.com)

### резонатив®

- Профілактика реус-конфлікту у реус-негативних жінок<sup>1</sup>
- Антенатальна та постнатальна профілактика<sup>1</sup>
- Доведена ефективність, безпека та переносимість<sup>2-6</sup>

**Склад:**  
анти-D імуноглобулін людський  
Розчин для ін'єкцій  
• 1 мл містить 625 МО (125 мкг)  
• 2 мл містить 1250 МО (250 мкг)

**Спосіб застосування та дози:**  
Резонатив слід вводити внутрішньом'язово

**Антенатальна профілактика:**  
Планова: 28-30 тижнів вагітності – 1250 МО (2 мл)  
При ускладненні:  
До 12 тижнів вагітності – 650 МО (1 мл)  
Після 12 тижнів – 1250 МО (2 мл)

**Постнатальна профілактика:**  
Впродовж 72 годин після пологів за умови народження реус-позитивної дитини – 1250 МО (2 мл)

Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медиків та фармацевтичних працівників.



І.А. Жабченко, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів, О.Р. Сюдмак, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

## Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції

Продовження. Початок на стор. 12.

показали, що саме міо-інозитол у терапевтичному дозуванні 4 г/добу здатен відновлювати спонтанну активність яєчників, а відповідно, і фертильність у більшості пацієнок із СПКЯ [26]. Окрім сприятливого впливу міо-інозиту на резистентність до інсуліну та інші метаболічні аспекти покращується дозрівання ооцитів, фолікулярне середовище та результати застосування ДРТ у жінок із СПКЯ [24-26]. Встановлено, що підвищення концентрації міо-інозиту у фолікулярній рідині у передовуляторному й овуляторному періодах є необхідним для процесу повноцінного дозрівання фолікулів і виступає маркером хорошої якості ооцитів [10, 11]. Також виявилось, що інозитол-залежні сигнали мають важливе значення на заключних стадіях дозрівання яйцеклітини у процесі її підготовки до успішної активації в момент запліднення [25, 29, 32].

Таким чином, дослідження підтвердили, що у більшості безплідних пацієнок із СПКЯ прийом міо-інозиту відновлює спонтанну овуляцію, регулярність МЦ і збільшує секрецію прогестерону. Вплив міо-інозиту на інсулінорезистентність, надлишкову масу тіла, гіперандрогенію, гірсутизм, акне, оліго- і аменорею, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону, а також на антиоксидантну активність дозволив включити його у комплексні програми підготовки до ЕКЗ у країнах Європи, США, Японії, Південної Кореї тощо [4, 6, 23, 28, 29].

Таким чином, можна заключити, що міо-інозитол підвищує якість ОР, що є вкрай важливим для жінок віком  $\geq 35$  років, одночасно покращуючи ендокринні та метаболічні показники.

У клінічній практиці добре зарекомендував себе препарат Міофолік (Амаха Фарма, Велика Британія), до складу якого входять міо-інозитол (2000 мг), активний фолат IV генерації – 5-метилтетрагідрофолат (200 мг) та вітамін В<sub>12</sub> (2,5 мкг). При рекомендованому прийомі 2 саше на добу пацієнтки отримують терапевтично ефективну дозу міо-інозиту 4 г та 400 мкг активного фолату зі 100-відсотковою біодоступністю. Перевагою цього препарату є те, що жінки з репродуктивними проблемами на фоні СПКЯ можуть його використовувати починаючи з етапу ПП упродовж 3-6 міс у комплексі з іншими заходами і далі впродовж усієї вагітності. Це є превентивним методом щодо розвитку гіпертензивних розладів та гестаційного діабету у даного контингенту жінок. Він достовірно позитивно впливає на відновлення МЦ та зниження ваги у прегравідарний період і, відповідно, збільшує репродуктивні шанси, а також дозволяє знизити ризик фетальної макросомії плода у першовагітних, що належать до групи ризику розвитку ЦД [24]. Водночас застосування Міофоліку знижує ризик синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнок із СПКЯ при ДРТ [7, 15].

Ще однією проблемою, яка може стати на заваді настання вагітності у жінок старшого репродуктивного віку, є гіперпролактинемія. Залежно від її форми, віку жінки при первинних її проявах, а також від супутньої патології клінічними ознаками цього стану можуть бути порушення статевого дозрівання та МЦ (олігоменорея/аменорея, аномальні маткові кровотечі, НЛФ), ПМС, галакторея, зниження статевого потягу, диспареунія, розвиток фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, а як наслідок – порушення якості життя, неплідність, онкопатологія. Це може супроводжуватися психоемоційними (депресія, порушення сну та пам'яті, емоційна лабільність, тривога, дратівливість тощо) та метаболічними розладами (дисліпідемія, ожиріння, інсулінорезистентність, остеопороз).

Тому в рамках підготовки до вагітності після встановлення діагнозу «гіперпролактинемія» та виключення її органічної причини (мікроаденома гіпофізу, що потребує хірургічного втручання) до комплексу заходів слід включати медикаментозні препарати згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016): бромокриптин, каберголін, стандартизовані екстракти плодів прутняка звичайного (*Vitex agnus castus*) [10].

Серед представників останньої групи препаратів інтерес представляє Префемін (Ze 440) (Амаха Фарма), який має сильний агоністичний вплив на рецептори допаміну D<sub>2</sub> і таким чином знижує секрецію пролактину та водночас чинить агоністичну дію на  $\mu$ -опіатні рецептори. Відомо, що плоди прутняка звичайного застосовуються в якості лікарського засобу з давніх часів при лікуванні різноманітних порушень жіночої гормональної системи. Ефективність цих засобів безпосередньо залежить від якості рослинної сировини, способу екстрагування та технології виробництва. Саме тому для виробництва Префеміну використовується Agnuzell® – унікальний, спеціально культивований різновид прутняка звичайного з максимальним вмістом флавоноїду кастицину.

Масштабні клінічні та обсерваційні дослідження (2000-2015) довели безумовну ефективність Префеміну (Ze 440) у дозі 20 мг/добу у зменшенні симптомів ПМС, зниженні менструальної крововтрати завдяки дофамінергічному ефекту та додатковій дії через опіоїдні рецептори [27, 30, 36]. У контексті покращення фертильності у жінок віком  $\geq 35$  років, за даними Eltbogen et al. (2015), дуже важливим є факт настання вагітності на фоні прийому препарату у 23% жінок, які ставили це собі за мету, а щодо корекції порушень МЦ, то загальна ефективність (ремісія або суттєве полегшення) складала 79-85% [27].

Підсумовуючи все викладене, можна констатувати, що у сучасній акушерській практиці на заваді неускладненому перебігу вагітності можуть стати:

- вік вагітних  $\geq 35$  років, тенденція до збільшення кількості пологів у яких неухильно зростає; цей контингент вагітних має перебувати під посиленним антенатальним контролем у зв'язку зі збільшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень;
  - порушення нутритивного статусу (ожиріння, голодування, анемія, полідефіцит основних вітамінів та мікро/макроелементів – кальцію, магнію, йоду, фолатів, вітаміну D, L-карнітину);
  - перебування жінок в умовах довготривалого хронічного стресу (соціально-економічні негаразди, воєнні конфлікти, статус переміщеної особи);
  - поєднання усіх чинників у різних комбінаціях.
- Обов'язкова ПП з індивідуалізованим міждисциплінарним підходом та урахуванням проблем, пов'язаних із відкладеним дітонародженням (СПКЯ, зниження ОР, ожиріння, порушення МЦ). Проведення адекватної ПП з медикаментозною, нутритивною та психологічною підтримкою впродовж вагітності відповідно до індивідуальних проблем – гарантія мінімізації у жінки акушерських ризиків та забезпечення сприятливого перебігу вагітності.

### Література

1. Булаєнко О.В., Дзись Н.П., Фурман О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 121-127.
2. Булаєнко О.В. Сучасний погляд акушера-гінеколога на полівітамінні комплекси для вагітних // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 3 (47). – С. 64-66.
3. Громова О.А. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин. Методическое письмо для врачей. – М.: РЦС Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, 2007. – 140 с.
4. Громова, О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5 (51).
5. Жабченко І.А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 2 (46). – С. 57-61.
6. Калугина Л.В., Юско Т.И. Мио-инозитол: Терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – № 4 (42). – С. 40-45.
7. Дефіцитні стани в жінок під час прегравідарної підготовки до вагітності і їх корекція. Огляд міжнародних досліджень / Н.К. Сіліна, Г.М. Коваль, Т.Н. Сіліна та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Вип. 19. Акушерство. <https://ozdorovvvie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk>.
8. Кроче М.Л., Сулаж С.О. Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-инозитола при метаболических заболеваниях // Biochimie. – 2013. – Т. 95, № 10. – С. 1811.
9. Машина М.А. Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплодной паре: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 172 с.
10. Національний Консенсус щодо ведення пацієнок із гіперандрогенією (2016).
11. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
12. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.
13. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 56-61.
14. Радзинский В.Е., Рябинкина Т.С., Раевская О.А. Техногенный отбор // StatusPraesens. – 2017. – № 5 (42), 11. – С. 103-110.
15. Результати міжнародної консенсусної конференції із застосування міо-інозиту та Д-хіро-інозиту в акушерстві й гінекології й, зокрема, у ДРТ / А. Бевілакуа, Дж. Карломаньо, С. Герлі та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Вип. 19. – Акушерство (<https://ozdorovie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk>).
16. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информ. бюллетень / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
18. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты. Информ. бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
19. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С. 19-21.
20. Шатковська А.С., Шиманська О.Г. Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (37). – С. 35-40.
21. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информ. бюллетень / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
22. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate / Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – № 180. – P. 148-152.
23. Bart C.J.M. Fausser Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Fertil. & Steril. – 2012.
24. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – № 28, V. 6. – P. 440-442.
25. Contribution of myo-inositol to reproduction / Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – № 147(2). – P. 120-123.
26. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – № 28, V. 7. – P. 509-515.
27. Eltbogen et al. Обсерваційне дослідження ефективності екстракту Ze 440 у зменшенні ПМЦ // Journal fur Gynakologische Endokrinologie. – 2015. – № 25 (2). – P. 10-15.
28. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature / Thomson R.L., Buckley J.D., Brinkworth G.D. // Obes. Rev. – 2011. – № 12. – P. 202-210.
29. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP(3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor / Goud P.T., Goud A.P., Leybaert L. et al. // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – № 8, V.10. – P. 912-918.
30. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro // Phytomedicine. – 2000. – № 7, V. 5. – P. 373-381.
31. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction / Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J.R. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2007. – № 23. – P. 700-703.
32. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J.R. et al. // Fertil. Steril. – 2009. – № 91. – P. 1750-1754.
33. Pietrzik K. et al. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate Compression of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinetic. – 2010. – № 49. – P. 8.
34. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age Schwangerschaft und Geburt bei Frauen über 40 / Jahre A., Dietl S., Cupisti M. et al. // Zoller Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – № 75 (08). – P. 827-832.
35. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – № 26, V. 8. – P. 275-280.
36. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus // Biochem. Pharmacol. – 2011. – № 81 (1). – P. 170-177.

# Диклофенак натрію: аспекти застосування у комплексній терапії гінекологічних захворювань

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються у сфері акушерства та гінекології у складі комплексного лікування запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), первинної дисменореї, менорагій, при постопераційному больовому синдромі. Одним із найчастіше застосовуваних НПЗП є диклофенак натрію, який завдяки своїм унікальним фармакологічним властивостям сприяє досягненню вираженого анальгезуючого ефекту, зменшенню інтенсивності запалення й набряку, має жарознижувачу дію. Особливу зацікавленість для гінекологів становить диклофенак натрію у формі ректальних супозиторіїв, який має ряд переваг порівняно із формами препарату для перорального та парентерального застосування.**

Диклофенак натрію – представник НПЗП, механізм дії якого зумовлений пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) – ферментів, що каталізують перетворення арахідонової кислоти на простагландини. Як наслідок, відбувається пригнічення біосинтезу простагландинів – основних медіаторів запалення. Диклофенак натрію знижує простагландин-індуковану чутливість нервових закінчень до біологічно активних речовин, сприяє зменшенню рівня простагландинів у менструальній крові та інтенсивності болю при первинній дисменореї, пригнічує міграцію лейкоцитів у вогнище запалення (Paskauskas S. et al., 2011). Завдяки своїй вираженій протизапальній та анальгезуючій дії диклофенак натрію може вважатися неопіоїдним анальгетиком вибору в акушерсько-гінекологічній практиці за відсутності протипоказань до його застосування (Pal A. et al., 2014).

Зважаючи на анатомічні особливості будови та кровопостачання жіночих статевих органів, особливу зацікавленість спеціалістів викликає диклофенак натрію у формі ректальних супозиторіїв. Застосування ректальних супозиторіїв має ряд переваг порівняно з іншими формами препарату. Так, ректальні супозиторії з диклофенаком натрію не викликають ускладнень, які можливі при внутрішньом'язовому введенні препарату (утворення інфільтратів, м'язових некрозів жирової тканини). На відміну від таблетованих форм, диклофенак натрію у формі ректальних супозиторіїв не призводить до безпосереднього ушкодження слизової оболонки шлунка. З огляду на фармакокінетику препарату (лише 50% застосовуваної дози речовини досягає системної циркуляції в незміненому вигляді) ризик розвитку побічних реакцій при застосуванні диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв є меншим, ніж при інших (таблетованих, парентеральних) формах.

Далі розглянуто аспекти застосування диклофенаку натрію, зокрема у формі ректальних супозиторіїв, у менеджменті ЗЗОМТ та післяопераційного больового синдрому в акушерсько-гінекологічній практиці.

## Диклофенак натрію у менеджменті ЗЗОМТ

ЗЗОМТ – одна з найбільш актуальних проблем акушерства та гінекології. Так, лише у США ці захворювання щороку вражають близько 1 млн жінок (Crossman S.H., 2006) і є однією з найбільш частих гінекологічних причин госпіталізації (Sutton M.Y. et al., 2005). ЗЗОМТ найчастіше діагностуються в молодих жінок (переважно віком 20–24 роки) і можуть бути причиною серйозних медико-соціальних наслідків: безпліддя, ектопічної вагітності, хронічного тазового болю тощо. Своєчасна діагностика, лікування й профілактика ЗЗОМТ є ключовим аспектом запобігання поширенню інфекцій, що передаються статевим шляхом, та ускладнень, пов'язаних із вагітністю та пологами.

В етіології ЗЗОМТ зазвичай головну роль відіграє не один патоген, а мікст-інфекція: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* тощо. Інфікування специфічним патогеном (наприклад, *N. gonorrhoeae*) супроводжується порушенням бар'єрних властивостей слизової оболонки жіночих статевих органів, створює сприятливі умови для розмноження інших мікроорганізмів та розповсюдження інфекційного процесу. При ЗЗОМТ інфекційний процес може поширюватися висхідним шляхом та спричиняти запалення слизової оболонки матки (ендометрит), фалопієвих труб (сальпінгіт), фалопієвих труб та яєчників (сальпінгоофорит), а також зумовлювати розвиток піосальпінксу. За відсутності адекватного лікування ЗЗОМТ можуть ускладнюватися розвитком

перигепатиту, періапендициту, перитоніту та тубооваріального абсцесу.

Лікування жінок із ЗЗОМТ має бути комплексним і включати емпіричну (антибіотикотерапія), патогенетичну та симптоматичну терапію (НПЗП). Доцільність застосування НПЗП (зокрема, диклофенаку натрію) у хворих із ЗЗОМТ зумовлена необхідністю зменшення інтенсивності запального процесу як головного чинника розвитку ускладнень (зокрема, безпліддя), а також зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя. Препарати групи НПЗП включені до міжнародних рекомендацій із менеджменту ЗЗОМТ, які базуються на принципах доказової медицини.

Застосування ректальних супозиторіїв диклофенаку натрію, зокрема препарату Диклоберл® («Берлін-Хемі») у складі комплексної терапії ЗЗОМТ сприяє зменшенню ексудативних проявів запального процесу, інтенсивності тазового болю, відновленню місцевого імунітету й посиленню захисних властивостей слизових оболонок (Прилуцька А.Б. та співавт., 2013). Комбінування різних форм препарату (наприклад, ін'єкційних форм диклофенаку натрію та ректальних супозиторіїв Диклоберл®) дозволяє зменшити загальну кількість ін'єкцій та досягти ефективної анальгезії за меншого ризику можливих ускладнень. Таким чином, застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® у поєднанні з адекватною антибіотикотерапією є важливими елементами комплексного лікування жінок із ЗЗОМТ, сприяє покращенню якості життя, зменшенню запального процесу та підвищенню комплаєнсу.

## Диклофенак натрію у менеджменті післяопераційного больового синдрому

Менеджмент післяопераційного больового синдрому є невід'ємним етапом раціонального ведення в періопераційному періоді, зокрема в акушерсько-гінекологічній практиці. Адекватна анальгезія в післяопераційному періоді сприяє ранній мобілізації хворих, скороченню періоду реабілітації та прискоренню їх одужання (Malek J. et al., 2017). Інтенсивність болю після проведення гінекологічних операцій варіює від легкого до сильного залежно від виду оперативних втручань. Важливе місце у менеджменті післяопераційного больового синдрому належить застосуванню НПЗП, зокрема диклофенаку натрію.

Доведено, що застосування диклофенаку натрію сприяє зниженню інтенсивності болю після фракційного кюретажу стінок порожнини матки (Açmaz G. et al., 2015). Інше дослідження, спрямоване на порівняння ефективності диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв та опіоїдного анальгетика петидину в менеджменті післяопераційного больового синдрому, також продемонструвало виражену анальгезуючу дію диклофенаку (Ebrahim A.J. et al., 2014). При цьому дослідники підкреслили, що застосування диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв не призводить до розвитку потенційних побічних ефектів опіоїдних анальгетиків (пригнічення дихання, гемодинамічних порушень, блювання тощо) і може бути хорошою альтернативою у менеджменті післяопераційного больового синдрому.

Результати іншого дослідження, спрямованого на порівняння ефективності диклофенаку натрію, ацетаминофену та їх комбінації у менеджменті післяопераційного больового синдрому на органах малого таза, продемонстрували, що диклофенак натрію є більш ефективним, ніж ацетаминофен. При цьому застосування комбінації ацетаминофену й диклофенаку натрію було таким же ефективним, як і монотерапія диклофенаком натрію (Pal A. et al., 2014).

Таким чином, результати численних досліджень свідчать, що застосування диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв сприяє зменшенню інтенсивності післяопераційного больового синдрому та є ефективним у складі комплексного лікування хворих акушерсько-гінекологічного профілю. Особливо доцільними ректальні супозиторії з диклофенаком натрію, зокрема Диклоберл®, можуть бути після проведення «малих» гінекологічних операцій (фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки), оскільки забезпечують анальгезуючу й протизапальну дію, не потребують участі медичного персоналу (на відміну від ін'єкційних форм) і мають кращий профіль безпеки.

## Вибір препаратів диклофенаку: ефективність, безпека та якість

Серед усіх препаратів диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв, представлених на фармацевтичному ринку України, на особливу увагу заслуговує Диклоберл®. Перевагами ректальних супозиторіїв Диклоберл® є:

- Зручність та комфорт. Оптимальні форма та розміри ректальних супозиторіїв Диклоберл® мінімізують дискомфорт при застосуванні препарату, що є важливою умовою формування хорошого комплаєнсу;
- Унікальний склад. Ректальні супозиторії Диклоберл® 50 містять пропілгалат – ефір галоївої кислоти з антиоксидантною активністю, який, згідно з даними FDA (Food and Drug Administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів), загалом є безпечною речовиною (Generally recognized as safe). Крім антиоксидантної активності результати досліджень пропілгалату також продемонстрували його протимікробну, знеболювальну та хіміопротективну властивості (Becker L., 2007);
- Індивідуальний підхід. Ректальні супозиторії Диклоберл® представлені у дозуванні 50 та 100 мг, що дозволяє забезпечити індивідуальний вибір дозування залежно від вираженості больового синдрому, тривалості лікування тощо;
- Комплексна терапія. Наявність інших форм випуску препарату Диклоберл® (таблетки, ретардні капсули, розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій) дозволяє комбінувати застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® з іншими формами для досягнення найбільш адекватних терапевтичних доз при одночасній безпеці для пацієнта;
- Гарантія якості. Виробник препарату Диклоберл® («Менаріні Груп», Італія; офіційний представник в Україні – «Берлін-Хемі») уже впродовж багатьох років є лідером італійського фармацевтичного ринку й представлений у 136 країнах світу. Усі етапи виробництва медичних препаратів контролюються та регламентуються відповідно до сучасних світових стандартів, що дозволяє виробнику гарантувати найкращу якість медичних препаратів.

Вибір дозування та тривалості застосування препарату Диклоберл® у складі комплексної терапії необхідно проводити залежно від основного захворювання та вираженості больового синдрому, застосовуючи при цьому мінімальну ефективну дозу. Зазвичай Диклоберл® застосовують у дозі 100–150 мг/добу у 2–3 прийоми, при цьому ректальні супозиторії можна комбінувати з іншими формами препарату. Загальна тривалість лікування – не більше 7 діб.

Таким чином, застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® у складі комплексного лікування ЗЗОМТ сприяє зменшенню ексудативних проявів запального процесу, набряку, інтенсивності тазового болю. У менеджменті післяопераційного больового синдрому препарат Диклоберл® може призводити до зменшення больових відчуттів, скорочення реабілітаційного періоду та ранньої мобілізації хворих. Зручність застосування, можливість комбінування різних форм, оптимальний склад та висока якість зумовлюють виняткову цінність препарату Диклоберл® в акушерсько-гінекологічній практиці.

Підготувала Анастасія Козловська

# Здоров'я генітального тракту: від диференційної діагностики до правильного лікування

На сьогодні симбіотична мікрофлора людини розглядається як додатковий орган, без якого життя неможливе. Її функції полягають у підтриманні й регулюванні оптимального рівня метаболічних процесів, що відбуваються в організмі, а також у створенні високої колонізаційної резистентності слизових оболонок до умовно-патогенних мікроорганізмів.

Існують 4 типи біоценозу піхви, що відповідають основним нозологічним формам:

- нормоценоз – домінування лактобактерій та відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелію дріжджоподібних грибів, наявність поодиноких лейкоцитів та епітеліальних клітин;
- проміжний тип – помірна або зменшена кількість лактобактерій, наявність грамположитивних коків та грамнегативних паличок;
- дисбіоз піхви – незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, ясна поліморфна грамнегативна й грамположитивна паличкова та кокова мікрофлора, що відповідає картині бактеріального вагінозу;
- вагініт (запальний тип мазка) – полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин.

Протягом життя вагінальна мікробіота зазнає суттєвих змін, оскільки залежить від гормонального статусу жінки. У репродуктивному періоді життя основна частина мікробіоти піхви представлена

лактобактеріями. При віковому зниженні рівня естрогенів у постменопаузі кількість лактобактерій зменшується, внаслідок чого зростає ризик виникнення захворювань генітального тракту.

Згідно з останніми науковими даними, не всі лактобактерії є однаково корисними. Так, присутність у мікрофлорі піхви *Lactobacillus iners* розглядають як чинник та маркер вагінального дисбіозу, оскільки за її наявності виявляють бактерії, що пов'язані з розвитком бактеріального вагінозу, зокрема *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* тощо. Крім цього відомо, що конкуренція між різними бактеріальними штамми, які спільно розмножуються, може сприяти розвитку перекресної резистентності до антибіотиків. Це, у свою чергу, перешкоджає ефективному лікуванню бактеріальних інфекцій.

Порушення мікробіоти піхви асоціюються з наступними чинниками:

- гормональний дисбаланс;
- особливості статевого життя;
- хронічна соматична патологія;
- безконтрольне застосування імунomodulatorів;

- вагітність, лактація;
- нерациональне використання гормональних контрацептивів, сперміцидів, вагінальних ковпачків та діафрагм;
- призначення кортикостероїдів, цитостатиків, імунодепресантів та променевої терапії;
- недотримання правил інтимної гігієни, носіння тісної синтетичної білизни;
- психоемоційне перенавантаження, стрес.

Незважаючи на відому етіологічну роль певного спектра інфекційних агентів у розвитку вагінітів, клінічні прояви їх є неспецифічними, у результаті чого виникають труднощі з визначенням лідируючого збудника. Тому застосування гінекологами у своїй практиці методу диференційної діагностики при веденні пацієнок із синдромом вагінальних виділень є запорукою встановлення правильного діагнозу й призначення ефективного лікування.

За Європейським керівництвом Міжнародної спілки для боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом, розроблено у співпраці із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (IUSTI/WHO, 2018), до нозологій із синдромом вагінальних виділень відносяться: клінічні форми, що викликані умовно-патогенною мікрофлорою й не передаються статевим шляхом – бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, кандидозний вульвовагініт (КВВ) і трихомоніаз, що передається статевим шляхом.

Серед методів обстеження з метою встановлення клінічного діагнозу достовірними є лабораторні дослідження. Для якісної лабораторної діагностики велике значення має вибір інструментів, реактивів, валідація методик, кваліфікація лікаря-лаборанта у відповідності до ДСТУ EN ISO 15189:2015. Не менш важливою є співпраця гінекологів, мікробіологів та гістологів задля встановлення коректного діагнозу й призначення ефективного лікування.

Поряд із цим надто мало уваги сьогодні гінекологи приділяють такому патологічному стану мікробіоти піхви, як цитолітичний вагіноз (ЦВ). Захворюваність на ЦВ набирає дедалі більших масштабів у зв'язку із широким і неконтрольованим використанням жінками гелів для інтимної гігієни та локальних медичних засобів, що містять лактобактерії. Однак дане захворювання обов'язково має розглядатися в контексті диференційної діагностики неспецифічних симптомів вагінозу. Це пояснюється тим, що КВВ і ЦВ без лабораторного підтвердження мають майже абсолютну клінічну схожість. Причому останній у більшості випадків розцінюється як КВВ із призначенням протигрибкових засобів, що у разі ЦВ призводить до неефективного лікування.

## Що таке цитолітичний вагіноз?

ЦВ уперше був описаний у 1991 році Leonard J. Cibley з Бостонського



А.А. Суханова

університету (США). Це захворювання незапального генезу, яке характеризується надмірним ростом лактобактерій, що призводить до хімічного пошкодження вагінальних епітеліальних клітин, викликаючи їх лізис і дефрагментацію слизової оболонки. Інші назви ЦВ, що зустрічаються в літературі, – синдром надмірного росту лактобактерій, цитоліз Додерлейна.

ЦВ – не рідкісне захворювання, яке часто неправильно діагностується, оскільки його плутають із кандидозним вагінітом. Багато практикуючих лікарів покладаються виключно на своє клінічне судження, а не на результати мікроскопії вагінальних вологих мазків із використанням високоякісних мікроскопів. Проблема помилкової діагностики полягає в тому, що пацієнтки припускають, що їхні симптоми викликані дріжджовою (кандидозною) інфекцією. Як наслідок, гінекологи призначають терапію лише на основі телефонного запиту хворої, без її безпосереднього консультування у клініці.

За результатами низки зарубіжних досліджень (Demirezen S., 2003; Cerikcioglu N., Beksac M.S., 2004; Batashki I. et al., 2009), частота ЦВ у популяції жіночого населення репродуктивного віку варіюється від 1,83 до 10%. В Україні натомість, згідно з даними статистики, у 2018 році встановлено 635 тис. діагнозів КВВ і жодного ЦВ. Отже, якщо навіть взяти мінімальну поширеність ЦВ – 1,83%, то можна припустити, що 12 тис. пацієнок були проліковані не за показаннями.

ЦВ спостерігається в осіб репродуктивного віку, оскільки розмноження пулу лактобактерій залежить від гормонального стану жінки. Остаточно не встановлено, які саме види лактобактерій домінують при ЦВ. Нещодавно вчені встановили, що спричиняти виникнення ЦВ можуть *L. iners*.

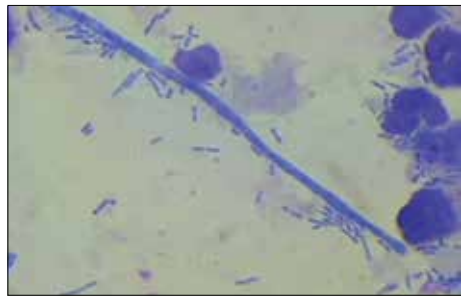
## Як розрізнити кандидозний вульвовагініт та цитолітичний вагіноз?

Клінічні прояви цих нозологій схожі й представлені свербіжем, відчуттям дискомфорту та печіння у вульві, наявністю вагінальних виділень, диспареунії. Захворювання характеризуються циклічним посиленням симптомів, більш вираженим під час лютеїнової

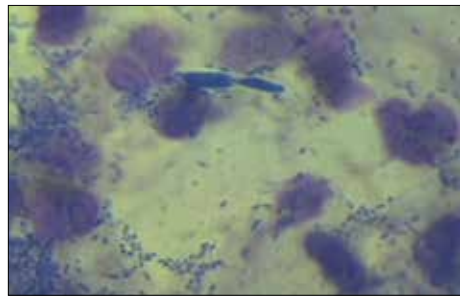
**VAC® - ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА**

AKNEBAK  
KANDIVAK  
URIVAK

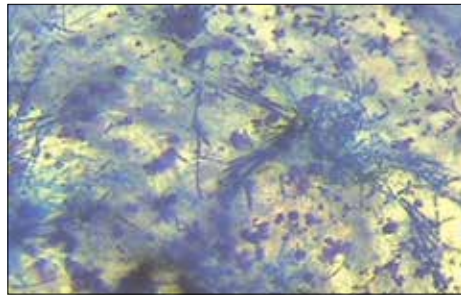
VAC® - засоби: Акнебак /Acnevac/, Кандівак /Candivac/, Уривак /Urivac/, детальна інструкція на compendium.com.ua Містять лактозу! Властивості. VAC® - засоби виробляються з використанням сучасних біотехнологій та методів очищення. Містять комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з оригінальними запатентованими виробниками бактеріальних штамів типових збудників, що викликають акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів. Тим самим VAC® - засоби активують специфічну й неспецифічну клітинну та гуморальну імунну відповідь до захворювань, збудниками яких є вищевказані мікроорганізми. Після рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час. У доклінічних і клінічних дослідженнях VAC® - засоби продемонстрували наступну дію: стимулюють захисну активність макрофагів; збільшують кількість популяції Т-лімфоцитів (CD4); підвищують концентрацію секреторного ІgА на поверхні слизових та шкіри; стимулюють утворення захисних адгезивних молекул. **Рекомендації до споживання.** Вживати як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запальні захворювання такі як акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим та дітям з 7 років по 1 капсулі в день, натщесерце. Повний курс складає 3 курси по 10 днів, з перервами між ними по 20 днів. **Термін вживання:** подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджується з лікарем. Продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування! **Застереження при використанні:** гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. У разі розвитку алергічних реакцій або ознак непереносимості продукту вживання слід негайно припинити. Щодо можливого використання вагітним та жінкам в період лактації необхідно попередньо проконсультуватися з лікарем. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не перевищувати рекомендовану дозу. **Форма випуску:** капсули масою 250 (255) мг, по 10 капсул в блистері, 3 блистери в картонній коробці. **Номер партії (серії) виробництва, дата виготовлення:** зазначені на упаковці. **Строк придатності:** 60 місяців. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі до 25°C. **Виробник:** Біовет/Віовета, а. с., Medical Department, Komenského 212, 683 23, Ivanovice na Hané, Czech Republic. **Імпортер:** ТОВ «ЗДРАВ», 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна, Тел. +38(044)5037868. **Претензії від споживачів приймаються за адресою імпортера:** 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна, Тел. +38(044)5037868 Без ГМО, Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Звіт МОЗ № 3/8 - А - 4790 - 63183Е від 09.11.2016 р.



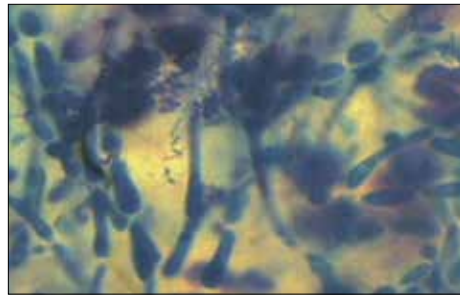
а – помірний кандидоз, наявні псевдоміцелії, спори, ростові трубки відсутні, кількість лактобактерій помірна (забарвлення за Папенгеймом X 600)



б – активний кандидоз, наявна спора, що проростає, лактобактерії відсутні, коки, велика кількість бактерій, дистрофічні зміни лейкоцитів (забарвлення за Папенгеймом X 900)

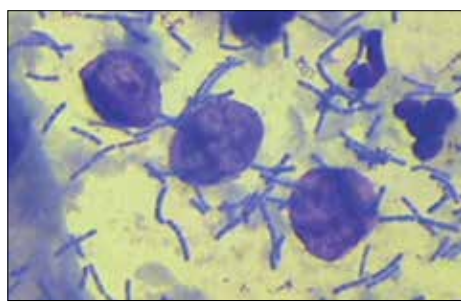


в – виражений кандидоз, наявна велика кількість псевдоміцелію, *Candida*, запальний процес, лактобактерії відсутні, коки, бактерії, велика кількість лейкоцитів (забарвлення за Папенгеймом X 600)

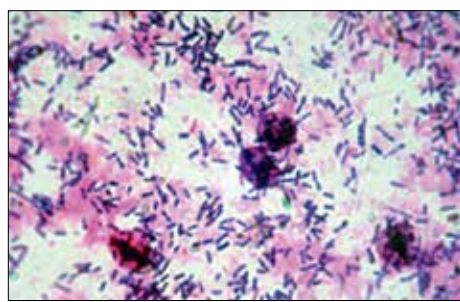


г – активний кандидоз, наявна велика кількість псевдоміцелію, спор, ростові трубок, лактобактерії відсутні, бактерії (забарвлення за Папенгеймом X 900)

Рис. 1. Цитограма гінекологічного мазка при хронічному КВВ



а – псевдоміцелій, спори, ростові трубки відсутні, велика кількість лактобактерій, «голі» ядра, одиничні лейкоцити (забарвлення за Папенгеймом X 900)



б – мікроскопія мазка (забарвлення за Грамом)

Рис. 2. Цитограма гінекологічного мазка при ЦВ

фази. ЦВ частіше має місце у жінок репродуктивного віку, які використовують засоби інтимної гігієни з високим вмістом молочної кислоти, у пацієнок із некомпенсованим цукровим діабетом та з ановуляторним циклом.

При гінекологічному огляді в обох випадках відзначається гіперемія слизових оболонок та нефізіологічні виділення з піхви.

Важливою диференційною ознакою КВВ та ЦВ є мікроскопічна картина вагінального мазка (рис. 1, 2).

Критерії ЦВ за мікроскопією мазка:

- відсутність відомих збудників;
- збільшена кількість *Lactobacillus*;
- незначна кількість лейкоцитів;
- підтверджений цитоліз;

- наявність помилкових «ключових» клітин – епітеліоцитів із великою кількістю на їх поверхні лактобактерій;
- рН в інтервалі  $\leq 3,5-4,5$ .

Слід зауважити, що збільшення кількості лактобактерій не завжди свідчить про наявність цитолізу. Діагноз ЦВ виставляється лише за наявності відповідної клінічної картини та цитологічного підтвердження цього стану. Диференційний діагноз із іншими клінічними формами синдрому вагінальних виділень представлено в таблиці.

Під час проведення розширеної кольпоскопії з використанням оцтової проби можна виявити наступні відмінності між КВВ і ЦВ. При КВВ судинний малюнок шийки матки «зникає» внаслідок

альтерації судин, що знаходяться на поверхні епітелію і контактують із оцтовою кислотою. Це свідчить на користь вираженого запального процесу. Натомість при ЦВ судини не реагують і чітко візуалізуються під базальною мембраною, куди не проникає оцтова кислота, що вказує на відсутність запального процесу та ЦВ.

#### Лікування ЦВ та КВВ: які методи наявні в арсеналі гінеколога?

Після встановлення діагнозу ЦВ, що є стратегічно найважливішим моментом, слід розпочати належне лікування. Воно полягає у зрошуванні стінок піхви розчином бікарбонату натрію (соди), розведеного у співвідношенні 1 чайна ложка на 0,5 л води, протягом двох тижнів. При цьому протигрибкові засоби не призначаються, оскільки нецільове їх використання збільшує резистентність кандид до етіотропної терапії, що призводить до зростання числа хронічних і рецидивуючих форм КВВ. Згідно з даними дослідження А.В. Руденко «Предиктори розвитку резистентних клінічних ізолятів грибів роду *Candida*» (2017), стійкість *Candida albicans* до флуконазолу становить 93,7%. Також відмічається ріст нетипових представників роду *Candida*, зокрема *Candida glabrata*, удвічі.

Серед нових підходів до лікування рецидивуючих КВВ виступає вакцино-терапія VAC®-засобом Кандівак (виробник Bioveta, Чехія). Цей метод забезпечує збереження резерву чутливості до протигрибкових засобів, запобігає рецидивам вагінального кандидозу та формує специфічний імунний захист.

Кандівак містить комбінацію очищених лізатів (інактивованих високоочищені мікроорганізми) із чотирьох оригінальних, запатентованих виробником штамів мікроорганізмів, що є найбільш частими збудниками вагінальних кандидозів. Тим самим він активує специфічну й неспецифічну, клітинну й гуморальну імунну відповідь на кандидозні захворювання різної локалізації.

Кандівак як засіб вакцино-терапії реалізує свої основні ефекти через механізми природного відновлення мукозального захисту слизової вульви/піхви й забезпечує наступні терапевтичні ефекти:

- непрямий (альтернативний) протигрибковий (створення несприятливих умов для виживання кандид за рахунок активації захисних механізмів слизової);
- протизапальний (активація імунологічної протизапальної відповіді);
- пребіотичний (збільшення сапрофітної мікрофлори за рахунок витіснення умовно-патогенної);
- протирецидивний;
- збереження резерву чутливості до протигрибкових препаратів.

У ході клінічних досліджень Кандівак продемонстрував на рівні імунної системи наступну дію:

- активація захисної функції макрофагів;
- збільшення чисельності популяції Т-лімфоцитів (CD4);
- підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А на поверхні слизових оболонок;
- активація синтезу захисних адгезивних молекул.

Кандівак слід приймати натще по 1 капсулі (255 мг) 1 раз на добу. Рекомендовано проводити три курси терапії тривалістю по 10 днів із перервами між ними по 20 днів. Після прийому рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час, що захищає жінку від рецидивуючих вагінітів кандидозної етіології.

#### Висновки

У контексті жіночого здоров'я стан мікрофлори піхви є вкрай важливим. При цьому ефективність лікування вагінальних інфекцій залежить від коректності встановленого діагнозу (бактеріальний вагіноз, КВВ чи ЦВ). Використання протигрибкових засобів у хворих цієї категорії без встановлення етіології не лише призводить до безрезультатного лікування, а й збільшує резистентність кандид до етіотропної терапії в майбутньому, що веде до зростання числа хронічних і рецидивуючих форм КВВ.

Одним із нових підходів до терапії рецидивуючих вульвовагінітів є вакцино-терапія. Цей метод забезпечує збереження резерву чутливості до протигрибкових засобів, запобігає рецидивам вагінального кандидозу та формує специфічний імунний захист. Кандівак відновлює мукозальний захист слизової вульви/піхви й має протизапальний, пребіотичний та протирецидивний ефекти, а також зберігає резерв чутливості до протигрибкових засобів.

Слід зазначити, що, незважаючи на розробку діагностичних методів і фармацевтичних засобів для підвищення ефективності терапії, досі в нашій країні залишається актуальним ряд питань. Зокрема, це стосується професійного розвитку спеціалістів та їх інтеграції у роботу з цитологами й мікробіологами, а також труднощів у диференційній діагностиці нозологій із синдромом вагінальних виділень.

#### Література

1. Cent Eur J Public Health. 2003 Mar;11(1):234. Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears.
2. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 165, Issue 4, P. 2, October 1991. – P. 1245-1249.
3. Гопчук О.М., Морозова О.В. Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику, 2015.
4. Егоров М.Ю., Суханова А.А. Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників // Здоров'я жінчини. – 2016. – № 6 (115). – С. 86-93.
5. Суханова А.А., Егоров М.Ю. Консервативне хірургічне лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників і подальша лікувально-профілактична тактика в жінок репродуктивного віку // Акушерство, гінекологія, генетика. – Т. 2, № 2 (4). – 2016. – С. 48-52.
6. Суханова А.А., Неспрядько С.В., Мельник М.М., Егоров М.Ю. Проліферативна активність та рецепторний статус доброякісних та пограничних епітеліальних пухлин яєчників // Здоров'я жінчини. – 2016 – № 6 (112). – С. 158-164.
7. Суханова А.А., Егоров М.Ю. Профілактика рецидивів доброякісних і пограничних опухолей яєчників // Научно-медицинский журнал, 2015; 10:2. – Ереван. – С. 49-56.
8. Суханова А.А., Егоров М.Ю., Манжура Е.П., Печура Н.С. Эпидемиологические особенности опухолей яєчників на современном этапе // Здоров'я жінчини. – № 9 (105). – 2015. – С. 141- 144.

Таблиця. Диференційна діагностика ЦВ

Ознака	ЦВ	Аеробний вагініт	Бактеріальний вагіноз
Рясні виділення	Так	Так	Так
Почервоніння слизової піхви	Так	Так	Ні
Специфічний запах	Ні	Ні	Так
рН піхви	$\leq 3,5-4,5$	Переважно $>6,5$	4,5-6,5
Кількість лейкоцитів у виділеннях	$<10$ у полі зору	$>10$ у полі зору	$<10$ у полі зору
«Ключові» клітини	Помилкові «ключові» клітини	Ні	Так
Токсичні лейкоцити	Ні	Так	Ні



# Менеджмент менопаузальних симптомів після перенесеного раку: научно обґрунтований підхід к оказанню первичної допомоги

**Нарушення функції яєчників часто спостерігається у жінок після лікування раку. Симптоми менопаузи виникають в більш ранньому віці у хворих раком і можуть бути більш серйозними, ніж при природній менопаузі. Системна менопаузальна гормональна терапія (МГТ) вважається найбільш ефективним методом лікування цих симптомів, однак підходить не всім пацієнткам, перенесшим рак. В таких випадках рекомендуються альтернативні ефективні негормональні методи лікування.**

Менопауза — фізіологічний етап в житті жінки, який настає в середньому в віці 51 року. Прояви гормональних змін в цей період, включаючи вазомоторні симптоми (приливи і нічну потливість), симптоми вульвовагінальної атрофії (сухість, свербіж і дискомфорт у вогнищі) і диспареунію. Крім того, в час менопаузального переходу також збільшується частота розладів сну; це порушення може бути вторинним по відношенню до вазомоторних симптомів. До симптомів, пов'язаних з віком, також належать когнітивне зниження, перепади настрою і проблеми з боку кістково-м'язової системи.

Згідно статистичним даним, 1,5% жіночого населення Австралії хворі раком. У жінок в віці до 25 років лейкоз, лімфома і меланома є найбільш частими діагностованими видами раку. В той же час в віці 25-49 років найбільш поширеними є рак молочної залози (РМЖ), меланома і рак щитовидної залози. Лікування цих станів, як і наявність самого раку, часто призводить до раннього розвитку менопаузи або появи менопаузальних симптомів. В метааналізі A. Overbeek et al. (2017) 45 досліджень з участю перенесених раку пацієнтів (діагностованих з дитинства до 40 років) виявлено, що середній вік настання менопаузи у цій категорії хворих становить 44 роки. Це може призвести до виникнення у пацієнтки дистресу. Крім того, у багатьох виживших після РМЖ симптоми менопаузи є одними з найбільш стійких і неприємних наслідків лікування і можуть бути більш важкими, ніж у здорових жінок.

Діагностика менопаузи після раку іноді викликає труднощі, оскільки можливо відновлення овуляції після 2 або більше років індукційної хіміотерапії аменореї. Дані щодо звернення за медичною допомогою, призначення лікування симптомів менопаузи і задоволеності таким у перенесених раку пацієнток обмежені, однак відомо, що третина хворих раком жінок не задоволені якістю обговорення з лікарем до початку лікування раку проблем репродуктивного здоров'я, в т. ч. появи симптомів менопаузи.

Настоящий огляд літератури проведений з метою надання інформації про патогенез і принципи лікування менопаузальних симптомів

у жінок, перенесених злоякісне захворювання.

## Патогенез менопаузальних симптомів, пов'язаних з онкопатологією

Механізм індукції менопаузи або менопаузальних симптомів варіюється в залежності від типу раку і способу лікування. Вони можуть бути результатом хірургічного втручання, хіміо- або променевої терапії раку або пов'язані з ефектами застосування антиестрогенних препаратів (таблиця). Крім того, жінкам, у яких діагностовується РМЖ, рекомендується припинити лікування з допомогою МГТ, що зазвичай призводить до рецидиву симптомів менопаузи.

## Хірургічна менопауза

Білатеральна оофоректомія у жінок в перименопаузі в поєднанні з сальпінгоектомією може використовуватися для лікування раку ендометрія і яєчників або рекомендуватися як метод профілактики жінкам з високим спадковим ризиком розвитку раку яєчників або молочної залози. В результаті видалення яєчників виникає хірургічна менопауза. Хірургічна менопауза, по-видимому, викликає більш часті і важкі вазомоторні симптоми і порушення сексуальної функції, ніж природня менопауза.

## Індуційована облученням менопауза

Тканина яєчників дуже чутлива до іонізуючої радіації. В лікуванні раку органів черевної порожнини і таза часто використовується променева терапія або брахітерапія, при цьому яєчники зазвичай піддаються впливу облучення. Облучення тазової порожнини при раку шийки матки або ободочної і прямої кишки зазвичай призводить до недостатності яєчників. У пацієнток в перименопаузі, у яких проводиться променева терапія в області таза з приводу раку, не пов'язаного з яєчником, місцевим облученням можна хірургічно перемістити один або обидва яєчника з області впливу. Згідно з результатами метааналізу (Mossa V. et al., 2015), цей метод сприяє збереженню функції яєчників приблизно у 70% пацієнток, однак не встановлено, чи покращує це результати вагітності.

Крім впливу на яєчники, облучення таза викликає стійку атрофію ендометрія і міометрія, а також фіброз міометрія.

Радіаційне пошкодження слизової оболонки вогнища може призвести до формування спаек, виразки, атрофії слизової і фіброзу, викликаючи звуження і стеноз вогнища у 1,25-88% пацієнток в залежності від дози і участі облучення і супутньої терапії (Morris L. et al., 2017).

## Індуційована хіміотерапією менопауза

Ад'ювантна хіміотерапія, застосовувана для лікування розповсюджених ракових захворювань у жінок, може бути гонадотоксичною. В дослідженні A. Overbeek et al. (2017) з участю хворих раком дітей і молодих жінок схем хіміотерапії, найбільш пов'язані з розвитком ранньої нехірургічної менопаузи, включали алкілюючі препарати; можливо, їхній ефект на функцію яєчників залежить від дози циклофосфаміду. Степінь тяжкості вазомоторних симптомів, по-видимому, не відрізняється у онкологічних пацієнтів, які пройшли хіміотерапію, хоча є дані (Davis S.R. et al., 2014; Magino J.L. et al., 2016), що диспареунія більш виражена після цього методу лікування.

## Індуційовані ендокринною терапією симптоми менопаузи

Використання ендокринної терапії для зниження рівня естрадіола рекомендується як ад'ювантна терапія для жінок з естроген-рецептор-позитивним РМЖ і як профілактика для осіб з високим спадковим ризиком цієї патології.

Лікування РМЖ у пацієнток в постменопаузі зазвичай включає ендокринну терапію тривалістю до 10 років. У жінок в перименопаузі подавлення функції яєчників з допомогою агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону в доповнення до ендокринної терапії сприяє збільшенню частоти приливів.

Ендокринна терапія (тамоксифен або інгібітори ароматази) викликає вазомоторні симптоми приблизно у 80% жінок, причому вони більш виражені серед пацієнток, які отримують тамоксифен. Крім того, застосування як тамоксифену, так і інгібіторів ароматази пов'язано з сексуальною дисфункцією (сухість вогнища, диспареунія, втрата сексуального інтересу), яка може зберігатися впродовж багатьох років після прийому препаратів. Відомо, що

дані порушення більш виражені при застосуванні інгібіторів ароматази. До 50% жінок не в змозозі завершити 5-річний курс ендокринної терапії. Зміна препаратів для подолання побічних ефектів вважається поширеним явищем і може бути ефективною у 58-77% пацієнток. В ході аналізу в підгрупах в межах рандомізованого контрольованого дослідження ефективності летрозолу і екземестану (Kadakis K.C. et al., 2017) виявлено, що у жінок (n=83), які припинили прийом призначеного їм лікарського засобу з причини непереносимості, перехід на інший препарат покращив результати (включаючи частоту вазомоторних симптомів) без значущого змін рівня естрадіола.

## Трансплантація гемопоетических стоволових кліток

Первична недостатність яєчників виникає після високодозової хіміо- і променевої терапії, необхідної для трансплантації стоволових кліток. При багатьох гематологічних злоякісних захворюваннях умовна терапія перед трансплантацією стоволових кліток включає загальне облучення організму; однак важко диференціювати вплив на функцію яєчників загального облучення від гонадотоксичного впливу супутньої хіміотерапії. Крім того, приблизно у половини пацієнток, перенесених трансплантацію гемопоетических стоволових кліток, може розвинути синдром відторгнення (graft-versus-host disease) з проявами в генітальній області. Признаки цього захворювання з боку жіночих статевих органів включають еритему і ерозії вульви, рубці в вульвовагінальній зоні, а сухість, свербіж, біль у вогнищі і диспареунія аналогічні симптомам менопаузальної генітальної атрофії. Це захворювання також може призвести до стенозу вогнища, діагностика якого ускладнена без біопсії.

## Терапевтичні опції Менопаузальна гормональна терапія

Лікування пов'язаного з раком менопаузи залежить від типу злоякісного захворювання і генезу симптомів. МГТ — бажаний метод терапії для пацієнток, які наближаються до віку природньої менопаузи, при умові, що наявність раку не є протипоказанням до її застосування. МГТ включає препарати естрогенів з/без прогестагену. Вона може застосовуватися системно, як пероральна або трансдермальна терапія, або місечно для лікування симптомів

вагинального дискомфорту. Системная МГТ является наиболее эффективным средством лечения вазомоторных симптомов и способствует улучшению сна у женщин, испытывающих эти симптомы ночью. Для пациенток с интактной маткой в схемы лечения включают прогестоген с целью предотвращения гиперплазии эндометрия или рака эндометрия. Тиболон, селективный модулятор рецепторов эстрогена с антиэстрогенной активностью, также может использоваться для лечения вазомоторных симптомов, но, по-видимому, является менее эффективным, чем эстрогенные препараты.

Основной проблемный вопрос, требующий рассмотрения при назначении МГТ перенесшим рак пациенткам: может ли она вызывать прогрессирование или рецидив заболевания? Данные доказательной базы варьируются в зависимости от типа рака. При принятии решения следует учитывать чувствительность конкретного типа заболевания к эстрогенам и наличие клинических доказательств о стимулирующем влиянии терапии эстрогенами на рост/рецидив опухоли.

**МГТ после РМЖ.** Несмотря на незначительное количество доказательств относительно безопасности системной МГТ после РМЖ, международный консенсус не рекомендует ее использование у пациенток, перенесших РМЖ любого типа. Кроме того, учитывая наличие данных (Kempans P. et al., 2009) о повышении риска рецидива РМЖ на фоне применения тиболона, этот препарат не следует назначать данной категории больных.

**МГТ после гематологического рака.** Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о безопасности использования МГТ после гематологических онкологических заболеваний (лейкоз, лимфома, множественная миелома). МГТ рекомендуется до достижения возраста естественной менопаузы всем лицам с преждевременной недостаточностью яичников (более 90% женщин в пременопаузе, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток). Трансдермальный путь введения МГТ может быть предпочтительнее, поскольку пациентки с гематологическим раком в анамнезе подвержены повышенному риску тромбозомболических осложнений в связи с их заболеванием.

**МГТ после колоректального рака.** Считалось, что МГТ безопасна для симптомных пациенток, перенесших колоректальный рак, однако имеющиеся данные о ее безопасности ограничены и неоднозначны. Согласно результатам наблюдательных исследований (Kuhle C.L. et al., 2016; Marjoribanks J. et al., 2017), МГТ после колоректального рака связана с более низкой смертностью. Доказательства также экстраполируются из результатов рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в рамках исследования Women's Health Initiative. Первоначальный анализ данных показал, что комбинированная МГТ снижала частоту возникновения колоректального рака. Однако недавно проведенный J. E. Manson et al. (2017) анализ обобщенных данных за 18-летний период наблюдения свидетельствует, что в объединенной когорте смертность от

колоректального рака существенно не отличалась ни в одном из исследований. Вместе с тем после стратификации данных по возрасту в исследовании с применением только эстрогенов наблюдался повышенный уровень смертности от колоректального рака у женщин в возрасте 70-79 лет.

**МГТ после рака легких.** МГТ, по-видимому, не влияет на заболеваемость раком легких, но рецепторы эстрогена экспрессируются в нормальной и малигнизированной легочной ткани. По результатам *post hoc* анализа результатов исследования Women's Health Initiative, комбинированная МГТ была связана с повышенным риском смертности от рака легких независимо от статуса курения, и поэтому рекомендуется информировать женщин с высоким риском развития рака легких об этом факте. В настоящее время не существует конкретных рекомендаций по применению МГТ после рака легких.

**МГТ после гинекологического рака.** У женщин с неэстрогензависимыми гинекологическими злокачественными новообразованиями, включая рак вульвы и влагалища, плоскоклеточный рак шейки матки и большинство видов рака матки, МГТ может использоваться в краткосрочной перспективе для лечения вазомоторных симптомов и вагинальной атрофии.

Хотя большинство видов рака эндометрия считаются эстрогензависимыми, существует ограниченное количество доказательств того, что эстрогены можно безопасно использовать у женщин на ранней стадии низкодифференцированного рака эндометрия; в то же время нет

данных об использовании эстрогенов после распространенного рака эндометрия. Более того, согласно руководству Североамериканского общества по проблемам менопаузы (2017), перенесенный эстрогензависимый рак эндометрия является противопоказанием к применению МГТ. В немногочисленных наблюдательных исследованиях не было продемонстрировано неблагоприятных результатов МГТ у лиц, перенесших эпителиальную карциному яичника. Однако, учитывая экспрессию эстрогенных рецепторов в низкодифференцированной серозной карциноме, эту терапию нельзя рекомендовать при серозном раке. Не имеется данных относительно безопасности МГТ при других потенциально эстрогензависимых опухолях (саркома матки, цервикальная аденокарцинома, опухоли клеток гранулезы яичников и пр.), следовательно, нужно избегать назначения этого метода при таких новообразованиях.

**МГТ после меланомы.** Злокачественная меланома долгое время считалась эстрогензависимой патологией. Имеющиеся данные в отношении влияния МГТ на прогрессирование и прогноз заболевания неоднозначны. Необходимы дополнительные доказательства касательно безопасности МГТ у пациенток, перенесших меланому.

#### Терапия биоидентичными гормонами

Эффективность биоидентичных гормонов в облегчении приливов умеренной и тяжелой степени превосходит плацебо. Однако не установлена их эффективность по сравнению с обычной МГТ, а также безопасность при долгосрочном применении у больных раком.

#### Эстрогены для интравагинального применения

Доказано, что местное применение эстрогенов эффективно в лечении вульвовагинальной атрофии. Согласно результатам систематического обзора (Lethaby A. et al., 2016), не найдено различий в частоте побочных эффектов между интравагинальным применением эстрогенов и плацебо. В исследовании M.E. Melisko et al. (2017) эффективности вагинального кольца у пациенток постменопаузального возраста с ранней стадией РМЖ, принимавших ингибиторы ароматазы, обнаружено, что эстрогены способствовали устранению атрофии влагалища и улучшению качества сексуальной жизни без повышения уровня системного эстрадиола. Однако безопасность интравагинального использования эстрогенов у пациенток с РМЖ остается спорным вопросом, и следует придерживаться индивидуального подхода в каждом случае. Рекомендуется установить тесную связь с хирургом и онкологом, наблюдающими пациентку.

#### Негормональная терапия

**Вазомоторные симптомы менопаузы.** В лечении вазомоторных симптомов эффективны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин.

Продолжение на стр. 20.

Таблица. Механизмы развития менопаузы/менопаузальных симптомов у больных раком

Причина менопаузы	Показания к терапии	Предполагаемый механизм развития менопаузы
Химиотерапия (особенно циклофосфамид, прокарбазин и другие алкилирующие агенты)	Адьювантная терапия пре-/перименопаузального РМЖ Дефинитивная терапия гематологического рака Кондиционирующая терапия перед трансплантацией стволовых клеток при гематологическом раке	В краткосрочной перспективе противораковые агенты повреждают строму и сосудистую сеть яичника и вызывают повреждение ДНК ооцитов и клеток гранулезы В долгосрочной перспективе повреждение ДНК ооцитов вызывает апоптоз фолликулов, что приводит к преждевременному истощению овариального резерва У женщин более старшего возраста в момент лечения повышается риск постоянной аменореи
Билатеральная сальпинго-оофорэктомия	Лечение рака яичников и эндометрия Лечение и профилактика рецидивов эстроген-чувствительного РМЖ Профилактика у женщин с высоким наследственным риском рака яичников (например, носители мутации генов BRCA1 и BRCA2)	Хирургическое удаление обоих яичников вызывает гипоэстрогению Билатеральная сальпинго-оофорэктомия может быть выполнена наряду с гистерэктомией, или операцией на других органах малого таза, или независимо
Антиэстрогенная гормональная терапия	Адьювантная терапия и профилактика рецидивов эстроген-чувствительного РМЖ Профилактика у женщин в пременопаузе с высоким наследственным риском РМЖ	Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (тамоксифен, ралоксифен) конкурентно связывают эстрогенные рецепторы, вследствие чего эстрогены не могут проникать в клетку Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан) блокируют ферментативное превращение тестостерона и андростендиола в эстрадиол и эстрон, минимизируя тем самым периферическую продукцию эстрогенов. Поскольку выработка эстрогенов у женщин в пременопаузе в основном происходит в яичниках, ингибиторы ароматазы используются только у женщин в постменопаузе
Облучение	Тазовая область: адьювантная терапия при раке матки, шейки матки, мочевого пузыря, анальном и колоректальном раке, саркоме Юинга костей таза, вовлечении поддиафрагмальных узлов при лимфоме Ходжкина Все тело: кондиционирующая терапия перед лечением гематологического рака стволовыми клетками Краниоспинальный отдел: опухоли центральной нервной системы	Ионизирующее излучение вызывает прямое повреждение ДНК ооцитов и апоптоз как в растущих, так и в бездействующих фолликулярных пулах Устойчивость яичников к облучению зависит от возраста и дозы облучения яичника: - у взрослых примерно половина общего нерастущего фолликулярного пула ликвидируется однократной дозой 2 Гр - постоянная недостаточность яичников связана с дозами 10-20 Гр в детском возрасте и 4-6 Гр в зрелом возрасте Облучение в дозе >30 Гр краниоспинального отдела или всего тела может нарушить центральную регуляцию функции яичников

## Менеджмент менопаузальних симптомів после перенесеного рака: научно обоснований підхід к оказанию первичной помощи

Продолжение. Начало на стр. 18.

Циталопрам (10-20 мг/сут) был специально исследован (Barton D.L. et al., 2010) у пациенток с РМЖ, и было доказано, что его применение способствует снижению частоты приливов (максимальный период наблюдения составил 7 нед). Данные об использовании сертралина у лиц с РМЖ ограничены, и поэтому не следует рекомендовать этот препарат. Необходимо избегать назначения флуоксетина и пароксетина у больных, использующих тамоксифен, так как они могут ухудшить превращение последнего в его активный метаболит. Венлафаксин (таблетки пролонгированного действия, 75 мг/сут) снижает частоту приливов у женщин с РМЖ на 10-40%, улучшение состояния происходит быстрее, чем при применении клонидина, и пациентки предпочитают его габапентину.

Когнитивно-поведенческая терапия (в группе или индивидуально) улучшает переносимость, но не снижает частоту вазомоторных симптомов у пациенток с РМЖ. Использование клинического гипноза представляется многообещающим, исходя из результатов исследования G. Elkins et al. (2008) с участием 51 пациентки, перенесших РМЖ. В нем было показано ослабление вазомоторных симптомов, улучшение настроения и сна после гипнотического воздействия. Прием фитогормонов может уменьшить выраженность вазомоторных симптомов и сухости влагалища, но имеющиеся доказательства такого эффекта относятся к категории низкого или среднего качества. Эти данные не подтверждают эффективность

иглоукалывания, техник релаксации, йоги или других упражнений в контроле вазомоторных симптомов. Блокада звездчатого ганглия (инъекция местного анестетика в симпатические нервные волокна для прерывания терморегуляции) является инвазивной, дорогостоящей процедурой; кроме того, недостаточно доказательств ее эффективности в лечении вазомоторных симптомов.

**Симптомы вагинальной атрофии.** Для лечения сухости влагалища рекомендуется использование увлажняющих средств и лубрикантов. Североамериканское общество по проблемам менопаузы рекомендует использовать вагинальные увлажняющие средства для облегчения симптомов сухости влагалища, в то же время не имеется достаточных доказательств в пользу их эффективности. В качестве основы при изготовлении лубрикантов применяется вода, минеральные и растительные масла, а также полимеризованные силоксаны (лубриканты на основе силикона). Средства на основе масел не могут использоваться наряду с латексными презервативами. Гликоли (например, глицерин и пропиленгликоль) могут добавляться в лубриканты на водной основе для повышения стойкости, однако при их применении повышается риск повреждения эпителия. В рандомизированном контролируемом исследовании (Hickey M. et al., 2015) увлажняющих средств на водной и силиконовой основе с участием пациенток с РМЖ показано, что лубрикант на силиконовой основе

более эффективен в уменьшении боли во время полового акта.

**Нарушения сна, связанные с менопаузой.** В исследованиях эффективности негормональной терапии симптомов менопаузы у больных раком изучению нарушений сна уделено недостаточно внимания. У перенесших РМЖ женщин с вазомоторными симптомами добавление к лечению золпидема (10 мг на ночь) улучшало сон и качество жизни (Joffe H. et al., 2010). Также улучшению сна у этой категории больных может способствовать когнитивно-поведенческая терапия.

### Плотность костной ткани

В период менопаузального перехода снижается минеральная плотность костей, вследствие чего повышается риск переломов. Еще более высокому риску переломов подвержены больные раком из-за развития ранней менопаузы, применения ингибиторов ароматазы, лучевой терапии и кортикостероидов.

Доказано, что системная МГТ снижает риск остеопорозных переломов в общей популяции женщин в постменопаузе. Этот метод рекомендуется для сохранения плотности костной ткани у всех женщин, переживающих менопаузу в возрасте до 40 лет (включая менопаузу, связанную с раком), до возраста естественной менопаузы при отсутствии противопоказаний. Кроме того, Европейское общество клинической онкологии рекомендует проводить оценку факторов риска и измерение плотности костей методом

двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исходно и с интервалами 1-2 года всем пациентам, получающим эндокринную терапию и подвергшимся овариэктомии. Рекомендуются также регулярные физические упражнения, потребление кальция 1000 мг/сут и добавки витамина D в дозе 1000-2000 МЕ/сут. Женщинам, у которых показатель минеральной плотности кости в позвоночнике или бедре T<-2 балла, следует начать антирезорбтивную терапию бисфосфонатами или деносумабом. В исследовании R. Coleman et al. (2015) показано, что бисфосфонаты повышают показатели выживаемости и снижают частоту рецидивов и метастазирования у лиц в постменопаузе, страдающих РМЖ.

### Выводы

Нарушение функции яичников и симптомы менопаузы часто возникают у пациенток после лечения рака. Менопауза может начинаться у больных раком в более раннем возрасте, и симптомы могут быть более выраженными, чем при естественной менопаузе.

Системная МГТ является наиболее эффективным методом лечения симптомов менопаузы, но она не показана всем пациенткам, перенесшим рак; в таких случаях доступны альтернативные эффективные негормональные методы лечения.

Врачи первичного звена медицинской помощи должны быть осведомлены о природе симптомов менопаузы после рака и обсуждать их со всеми пациентками, прошедшими лечение по поводу рака, рассматривая целесообразность терапии или направления к специалисту.

Подготовила **Виктория Лисица**

По материалам: J.L. Marino, H.C. McNamara, M. Hickey  
Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. Med J Aust 2018; 208 (3): 127-132.

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Разработан неинвазивный метод обнаружения рака на молекулярном уровне

Эксперты из Оптического общества (The Optical Society, OSA) впервые применили многофотонную микроскопию в сочетании с алгоритмами автоматического анализа изображений для различения здоровых и пораженных раком тканей. Этот метод в будущем, возможно, поможет врачам обнаруживать метастазы злокачественных опухолей без использования инвазивной диагностики и контрастных веществ.

В ходе исследования новую технологию применили к здоровым и метастатическим тканям париетальной брюшины человека, где чаще всего вначале проявляется распространяющийся рак яичников. Анализируя изображения, полученные при биопсии брюшины 8 пациентов с диагностированной или предполагаемой злокачественной опухолью яичников, с помощью новой технологии удалось правильно классифицировать 40 из 41 снимка (точность — 97,5%). В общей сложности 11 образцов ткани были правильно классифицированы как метастатические (чувствительность — 100%), а 29 из 30 правильно определены как здоровые (специфичность — 96,6%).

Тестирование метода планируется продолжить с участием большего количества пациентов. Кроме того, технология будет адаптирована для анализа других типов тканей и выявления других видов злокачественных новообразований. Основная же цель состоит в том, чтобы распознавать злокачественные опухоли без инвазивной диагностики и контрастных веществ. Но прежде чем использовать эту методику для анализа тканей в реальном времени в ходе операции, потребуются дополнительная работа для миниатюризации компонентов микроскопии, интеграция микроскопа с хирургическим инструментарием.

### В США планируют первое исследование CRISPR на людях

Новое исследование направлено на людей с определенным типом амавроза Лебера, одной из наиболее распространенных наследственных причин детской слепоты, встречающейся примерно у 2-3 человек на каждые 100 тыс. рождений. У людей с этим заболеванием нормальные глаза, но отсутствует ген, ответственный за преобразование света в сигналы для мозга, которые обеспечивают зрение.

В рамках исследования планируется обеспечить детей и взрослых здоровой версией этого гена с помощью инструмента, который разрезает или «редактирует» ДНК в определенном месте. Данный способ представляет собой разовое лечение, навсегда изменяющее нативную ДНК человека.

Осенью 2019 года компании Editas Medicine и Allergan протестируют методику на 18 добровольцах, включая пациентов Массачусетской клиники проблем глаза и уха в г. Бостоне. В отличие от эксперимента китайского ученого Хэ Цзянькуя, внесшего изменения в ДНК эмбрионов, предстоящее редактирование геномов не предполагает наследования измененных ДНК. До сих пор только одна компания, Sangamo Therapeutics, пыталась вылечить метаболические заболевания с помощью технологии CRISPR под названием «цинковые пальцы».

На данный момент для других типов этого заболевания уже предлагается генная терапия Luxturna. Этот метод основан на доставке функционального гена RPE65 в клетки сетчатки посредством одной инъекции, которая восстанавливает производство данного фермента, улучшая способность пациента к световосприятию.

### Беспилотники как альтернатива «скорой помощи»

По данным исследования, проведенного специалистами медицинского центра SUNY Downstate в г. Бруклине, в час пик беспилотные летательные аппараты могут добраться до пациента в среднем за 6,5 минуты, тогда как автомобилю скорой помощи требуется минимум 9,5. Если же состояние пациента не опасно для жизни, то «скорая» придет в среднем через 14 минут после поступления сигнала.

SUNY Downstate делает вывод, что при угрозе жизни пациента в час пик беспилотник с лекарствами или медицинскими изделиями будет быстрее на 32%, чем «скорая помощь», а при обычной ситуации — на 53%. По мнению экспертов, дроны можно адаптировать таким образом, чтобы они, кроме доставки жизненно необходимых препаратов, могли устанавливать связь с находящимися рядом людьми и инструктировать их, как применить доставленные средства.

По материалам <https://medvestnik.ru>

# Дисплазія шийки матки: сучасні можливості лікування

Дисплазія шийки матки – діагноз, який насторожує кожну жінку. Що розуміється під цією патологією та які нові підходи до її лікування пропонує сучасна медична практика? Ця тема була висвітлена у рамках науково-практичної конференції «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок», що пройшла 24 квітня в Києві. Зокрема, цьому питанню була присвячена доповідь доктора медичних наук, професора В.В. Подольського, підготовлена у співавторстві з доктором медичних наук, заслуженим лікарем України Вол.В. Подольським.

Стан здоров'я жіночого населення України викликає особливе занепокоєння через зростання рік у рік кількості передракових та онкологічних захворювань репродуктивних органів. В Україні, за даними статистики, у 2017 році було зафіксовано 97,6% морфологічно підтверджених діагнозів раку шийки матки на 100 жінок, що захворіли вперше. Переважну більшість – 76,3% – становили діагнози раку шийки матки 1–2-ї стадії. При цьому питома вага даної патології, що виявлена на профілактичних оглядах, складала лише 50,1%. На жаль, офіційні дані статистики цих показників за 2018-2019 роки відсутні.

Не викликає сумнівів той факт, що першочергову роль у генезі неопластичних процесів, які відбуваються у клітинах шийки матки, відіграє вірус папіломи людини, а саме його високоонкогенні штами – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 та 82 (Lere M. et al., 2018). Далі доповідач наголосив, що найбільшу небезпеку становить асимптомний перебіг папіломавірусного інфікування, адже відсутність симптомів не зменшує швидкість реплікації вірусу, кількість уражених клітин та ризик неоплазії, а, навпаки, збільшує.

Крім ризику неоплазії вірус папіломи людини, так само як і віруси герпесу другого (генітальний) та п'ятого (цитомегаловірус) типів, можуть спричинити запалення шийки матки (цервіцит) та її доброякісні захворювання (дисплазія).

То що ж таке дисплазія шийки матки? На це питання професор В.В. Подольський дав змістовну й чітку відповідь, а саме: дисплазія являє собою порушення процесу перетворення циліндричного епітелію у сквамозний. Цей процес є нормальним регенеративним механізмом, під час якого відбувається сплюснення органел, зменшення вакуолей та об'єму клітин. Якщо під час такого перетворення вірус проникає у клітину та використовує її для реплікації, то клітина або гине, або припиняє процес свого перетворення.

Найбільш поширеним методом діагностики захворювань шийки матки є ПАП-тест, або мазок за Папаніколу. Єдиним стандартом результату цитологічного дослідження є протокол, затверджений групою експертів на конференції у м. Бетесда (2001, 2014, США).

Далі доповідач акцентував увагу на тому, що зміни у клітинах шийки матки відбуваються не лише на фоні інфікування вірусами або іншими мікробними чинниками, а й за наявності змін в окисно-відновних процесах у клітинах.

Окисно-відновний стан клітин підтримується спеціалізованими ферментами завдяки постійному притоку енергії. Порушення цього стану викликає підвищений рівень токсичних активних форм кисню, таких як пероксиди й вільні радикали. У результаті дії активних форм кисню такі важливі компоненти клітин, як білки, ліпіди й дезоксирибонуклеїнова кислота, окислюються, що призводить до нездатності їх виконувати свої функції та до виникнення мутацій.

З'ясування утворення вільнорадикальних форм кисню, пероксидної модифікації ліпідів і білків, проблем окисдативного пошкодження біологічних мембран особливо важливе для вивчення їх функціонування. Якщо відбувається ураження клітини інфекційним агентом, то ці процеси підсилюються. При цьому на сьогодні відомо, що важливий компонент трипептид глутатон відповідає за детоксикацію пероксидів або вільних форм кисню.

Процес інактивації активних форм кисню пов'язаний із донацією електронів, що зменшує утворення дисульфідних зв'язків у цитоплазматичних білках. Окислення глутатіону в результаті донації електрону призводить до формування глутатіон дисульфіду, який потім може пройти реакцію відновлення. Досить поширеним сучасним фактором визначення стану перекисного окислення мембранних ліпідів і білків, а також загальної тенденції до індукції апоптозу в клітинах організму є саме співвідношення кількості глутатіону до кількості глутатіон дисульфіду. Враховуючи, що прямі

механізми апоптозу є інактивованими через дію вірусу або через порушення функції ядра клітини, а опосередковані, що реалізуються через накопичення супероксидів, також не працюють через наявність відновленого глутатіону в клітині, саме використання окисненого глутатіону як медикаментозного препарату дозволяє запустити процес апоптозу у диспластичних клітинах шийки матки. Це може значно підвищувати ефективність лікування, й саме тому препаратом вибору є глутоксим, синтетичний аналог окисненого глутатіону, або глутатіон дисульфід.

За виражених ознак запального процесу статевих органів у жінок із дисплазією шийки матки та за наявності в мікробному спектрі кокобацилярної мікрофлори в асоціації із хламідіями та уреоплазмою на першому етапі лікування призначався комплексний терапії препарат циклоферон, оскільки він є високомолекулярним індуктором утворення ендогенного інтерферону й характеризується широким спектром біологічної активності.

Професор В.В. Подольський зауважив, що досить часто при запальних захворюваннях шийки матки виявляється кокобацилярна мікрофлора в асоціації із хламідіями, уреоплазмою тощо, тому крім циклоферону призначається антибактеріальна терапія. При кокобацилярній мікрофлорі використовуються цефалоспори – зокрема, цефуроксиму аксетил (Аксеф).

Унікальністю даного препарату полягає в наступному:

- форма «проліки» (мінімальний вплив на мікрофлору кишечника), не потребує призначення пробіотика;
- не метаболізується в печінці;
- на 90-95% виводиться нирками в незмінененому вигляді;
- створює високі терапевтичні концентрації у сироватці крові, органах та тканинах протягом 12 год, кратність прийому препарату Аксеф – 2 рази на добу;
- препарат категорії В для застосування у вагітних, не чинить тератогенної та ембріотоксичної дії;
- біодоступність – 68%, збільшується при прийомі їжі.

Аксеф надходить в організм у вигляді «проліків» (неактивна форма) і не впливає на нормальну мікрофлору кишечника. Він адсорбується в тонкому кишечнику, на слизовій оболонці якого гідролізується, й у вигляді цефуроксиму (активна форма) надходить у кров.

Висока клінічна ефективність цефуроксиму аксетилу продемонстрована у пацієнок із запальними процесами статевих органів різної локалізації. Ефективність лікування Аксефом доведена (Подольський В.В. та співавт., 2018) у пацієнок при наступних станах:

- запальний процес нижнього відділу статевих органів – 94,9%;
- запальний процес верхнього відділу статевих органів – 92,7%;
- ураження верхнього й нижнього відділів статевих органів – 84,6%.

Атипова флора – частий збудник інфекції нижніх відділів статевих органів, таких як хронічний цервіцит: *Escherichia coli* – 50%; *Gardnerella spp.* – 63%; *Chlamydiales spp.* – 50%; *Ureaplasma spp.* – 20%; *Mycoplasma spp.* – 22%.

Стосовно останніх патогенів цефалоспори не активні, тому при терапії зазначених запалень слід керуватися наказом МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582, в якому рекомендовано використовувати азитроміцин.

Препарат Азакс (діюча речовина – азитроміцин) ефективний при внутрішньоклітинних збудниках (*C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*).

Азитроміцин зменшує вираженість запальної реакції та прискорює клінічне одужання.

**Механізм дії препарату**

- 1-ша фаза – у кров'яному руслі:
  - стимулює дегрануляцію нейтрофілів;
  - посилює секрецію інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-2, ІЛ-4;
  - підсилює оксидативний вибух;
  - стимулює процес хемотаксису нейтрофілів;

- стимулює процес фагоцитозу.
- 2-га фаза – тканинна:
  - зменшує продукцію ІЛ-8 на 40%;
  - зменшує секрецію фактора некрозу пухлини (ФНП) на 45%;
  - стимулює апоптоз нейтрофілів;
  - пригнічує активність вільнорадикального окислення;
  - зменшує адгезію бактеріальних клітин до ендотелію.

Доповідач також звернув увагу на вульвовагінальний кандидоз як на супутню нозологію при запальних захворюваннях шийки матки. Він зазначив, що на даний час гриби роду *Candida* більш чутливі до ітраконазолу, ніж до флуконазолу. Тому Фуніт (діюча речовина – ітраконазол) є препаратом першої лінії, оскільки значно зменшує суб'єктивні та клінічні симптоми рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. Ефективність лікування цієї нозології препаратом Фуніт становить 94%.

Наступним етапом доповіді була презентація даних клінічного дослідження, в якому було комплексно обстежено 100 жінок фертильного віку із хронічними запальними захворюваннями статевих органів. При цьому в них було виявлено дисплазію шийки матки. У ході всіх обстежень жінкам проводилися кольпоскопічні, цитологічні дослідження, визначався стан мікробіоцинозу піхви та рівень ФНП-α, також аналізувалися показники перекисного окислення ліпідів. Усі дослідження проводилися як до, так і після лікування, у відповідності до наказу МОЗ України від 02.04.2014 р. № 236.

Визначення папіломавірусного інфікування показало, що в обстежених жінок частіше зустрічалися високоонкогенні типи вірусу папіломи людини 16 та 33 типів – відповідно у 60,0 та 32,0%. У решти пацієнок виявлялися штами вірусу папіломи людини



В.В. Подольський

меншої онкогенності. Зразки цитологічних мазків за Папаніколу були задовільними, оброблені й досліджені у всіх жінок. Вони не містили інтраепітеліальних уражень або онкопатології.

У 78% досліджуваних мазків була присутня запальна інфільтрація. При виявленні кокобацилярної, атипової мікрофлори, грибів роду *Candida* призначали відповідно антибактеріальні (Аксеф, Азакс) та противірусні препарати (Фуніт). Комплексне лікування хворих із дисплазією шийки матки та папіломавірусною інфекцією проводилося на основі чинних міжнародних протоколів. На першому етапі до схеми терапії включали циклоферон, на другому – глутоксим.

За результатами проведеного дослідження підтверджена ефективність включення до комплексної терапії дисплазії шийки матки препаратів циклоферон та глутоксим. Для корекції мікробіоцинозу при виявленні кокобацилярної мікрофлори з успіхом може використовуватися препарат Аксеф, у разі виявлення хламідіозу, мікоплазмозу та уреоплазмозу – препарат Азакс, а при кандидозі – Фуніт.

Підготувала Катерина Семенюк



**Аксеф**  
500 мг  
Цефуроксиму аксетил

**Фуніт**  
15 Капсул

**Фуніт**  
4 Капсул

Лікування запальних захворювань статевих органів - вірний крок до вагітності!

**Фуніт**  
Легка перемога над грибокком\*\*

NOBEL

# Применение дигрогестерона и вагинального прогестерона при угрозе выкидыша: систематический обзор и метаанализ

Угроза выкидыша отмечается в 20% случаев всех беременностей и диагностируется при возникновении в первой половине гестации влагалищного кровотечения в сочетании с болью в животе или без таковой. Необходимыми условиями для постановки диагноза «угрожающий выкидыш» являются закрытая шейка матки и жизнеспособный плод внутри ее полости [7, 8]. К сожалению, почти половина угрожающих выкидышей заканчиваются абортom [7, 8]. Для лечения пациенток с угрозой выкидыша используют прогестерон, однако его эффективность остается до конца не ясной [8-17].

В проведенных ранее метаанализах было показано, что терапия прогестероном может снизить риск выкидыша при угрозе прерывания беременности. Однако ограничением метаанализов было небольшое количество включенных в них исследований [8, 9]. Кроме того, в метаанализы базировались только на рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), в которых была доказана эффективность перорального прогестерона — дигрогестерона и неэффективность вагинального [8, 9].

Хотя во многих работах оценивали влияние прогестерона в качестве

лечения угрожающего выкидыша, было проведено только несколько РКИ для изучения этой проблемы. В недавно проведенных дополнительных РКИ отмечена эффективность терапии прогестероном у пациенток с угрозой прерывания беременности. В данном исследовании, используя обновленный систематический анализ, мы задались целью оценить эффективность терапии препаратами прогестерона (гестагенами) при различном пути их введения для предупреждения выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности.

## Материалы и методы

В ноябре 2016 г. мы провели поиск в базах данных PubMed, Embase и Cochrane всех соответствующих исследований без ограничений по дате публикации. При поисковом запросе использовали сочетания следующих терминов: [(угроза прерывания беременности или выкидыш) и (прогестерон или прогестин) и рандомизированное исследование] и [(угроза прерывания беременности или выкидыш) и (дигрогестерон или дуфастон)]. Исследования, которые не были идентифицированы при проведении поиска в базах данных,

были определены путем изучения списка литературы отобранных клинических исследований и обзорных статей.

## Критерии отбора

Для отбора исследований использовались следующие критерии включения: исследования с участием беременных женщин с диагностированной угрозой прерывания беременности до 20 нед гестации; исследования, в которых сравнивали любой тип терапии гестагенами с плацебо или с консервативным лечением; исследования, в которых сравнивались различные пути введения гестагенов; исследования в которых сообщалось о случаях выкидыша; рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 1. Уровень доказательности данных: риск выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от пути введения гестагенов. Терапия гестагенами в сравнении с контролем

Оценка качества							Количество пациентов (%)		Абсолютный эффект (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Качество	Уровень значимости
Количество исследований	Дизайн	Риск предвзятости	Несогласованность/противоречивость	Косвенность	Неточность	Предвзятость публикаций	Гестагены	Контроль	Гестагены	Контроль			
Исход: выкидыш													
Гестагены в сравнении с контролем													
7	РКИ	Значительный	Незначительный	Незначительный	Значительный*	Отсутствует	52/399 (13,0)	82/378 (21,7)	128 на 1000	217 на 1000	ОШ 0,53 (0,36-0,78)	Низкое	Критический
									Меньше на 89 случаев на 1000 (меньше на 39-126)				
Дигрогестерон в сравнении с контролем													
3	РКИ	Значительный*	Незначительный	Незначительный	Значительный**	Отсутствует	30/256 (11,7)	53/235 (22,6)	112 на 1000	226 на 1000	ОШ 0,43 (0,26-0,71)	Низкое	Критический
									Меньше на 114 случаев на 1000 (меньше на 54-155)				
Вагинальный прогестерон в сравнении с контролем													
4	РКИ	Незначительный	Незначительный	Незначительный	Незначительный	Отсутствует	22/143 (15,4)	29/143 (20,3)	155 на 1000	203 на 1000	ОШ 0,72 (0,39-1,34)	Высокое	Критический
									Меньше на 48 случаев на 1000 (меньше на 51-113)				

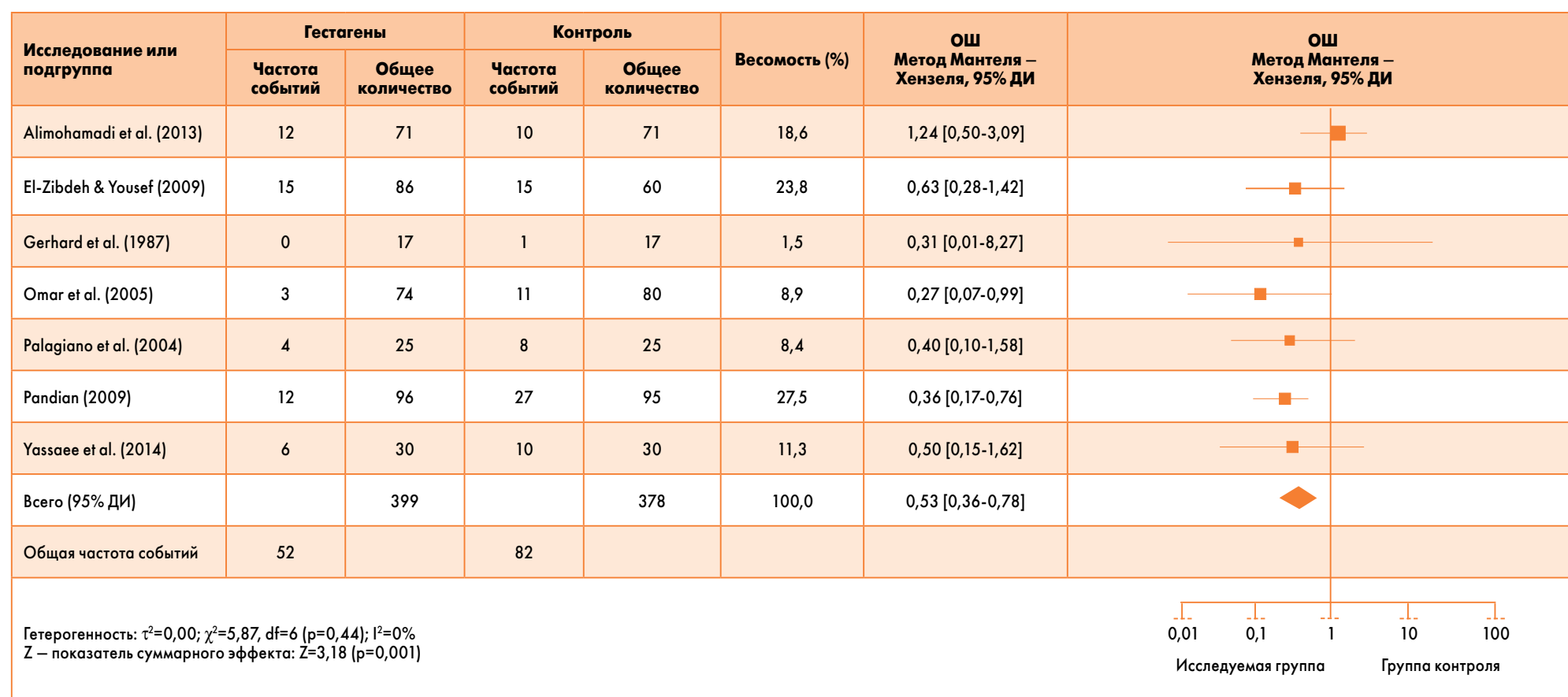
\* Ни участники, ни исследователи не были ослеплены в этих исследованиях (предвзятость проведения); \*\* 95% ДИ включает значительный вред или пользу.

Таблица 2. Уровень доказательности данных: риск выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от пути введения гестагенов. Дигрогестерон в сравнении с вагинальным прогестероном

Оценка качества							Количество пациентов (%)		Абсолютный эффект (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Качество	Уровень значимости
Количество исследований	Дизайн	Риск предвзятости	Несогласованность/противоречивость	Косвенность	Неточность	Предвзятость публикаций	Дигрогестерон	Вагинальный прогестерон	Дигрогестерон	Вагинальный прогестерон			
Исход: выкидыш													
2	РКИ	Значительный	Незначительный	Незначительный	Значительный	Отсутствует	12/70 (17,1)	11/66 (16,7)	175 на 1000	167 на 1000	ОШ 1,06 (0,42-2,66)	Низкое	Критический
									Больше на 8 случаев на 1000 (89-181)				

\* Информация была доступна в ограниченном объеме, так как исследование было опубликовано в формате абстракта.

А



В



С

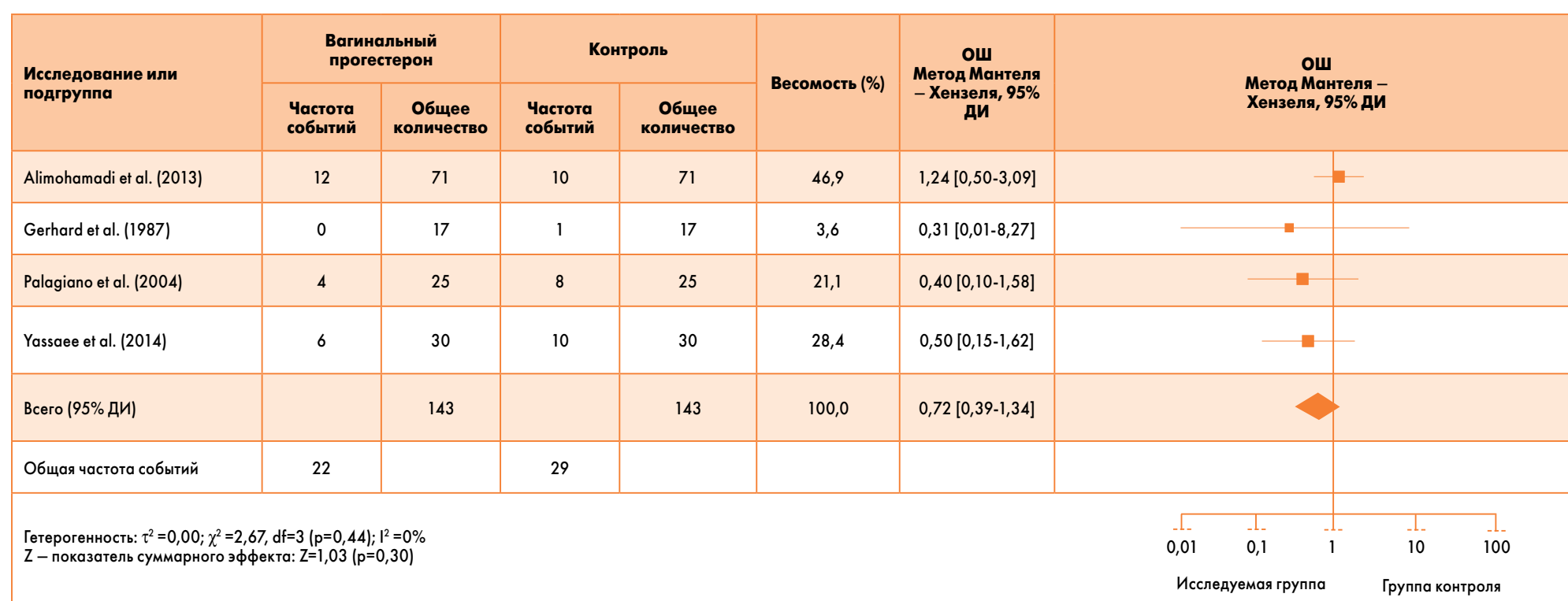


Рис. Результаты метаанализа

Продолжение на стр. 24.

# Применение дидрогестерона и вагинального прогестерона при угрозе выкидыша: систематический обзор и метаанализ

Продолжение. Начало на стр. 22.

Критерии исключения были следующими: исследования, не поддающиеся контролю по случаю, несравнительные исследования, исследования не на английском языке, обзорные статьи, редакционные статьи, письма, клинические случаи, исследования *in vitro* и исследования с использованием других лечебных средств. Для исключения повторяющейся информации при анализе нескольких исследований с дублированием по группам пациентов в метаанализ включали исследование с наибольшим количеством событий. Результаты некоторых исследований были доступны не в полном объеме, а только в формате абстракта. При этом мы обнаружили, что полученные в этих исследованиях клинические данные могут быть использованы для метаанализа.

## Извлечение данных и представляющие интерес исходы исследований

Два исследователя разработали контрольный список для учета информации и независимо друг от друга извлекали данные, представляющие интерес. Какие-либо возникшие разногласия между выводами исследователей были разрешены путем обсуждения. Отвечающая критериям приемлемости когорты исследуемых была разделена на три группы: 1-я — пациентки, получавшие перорально дидрогестерон, 2 — пациентки, получавшие интравагинально прогестерон, и 3-я (контрольная) группа, участницы которой получали плацебо или консервативное лечение. При анализе исследований учитывали следующие данные: имя первого автора, год публикации, дизайн исследования, критерии соответствия, размер выборки, проводимые вмешательства и частоту случаев выкидыша. Частота случаев потери беременности была основным результатом метаанализа и сравнивалась между группами лечения.

## Общее качество доказательств

Качество доказательств для основных результатов метаанализа оценивалось с использованием рекомендаций GRADE [21] следующим образом: ограничение (например, риск предвзятости) включенных исследований, противоречивость наблюдаемых эффектов, косвенность, неточность и риск предвзятости публикаций. Качество доказательств было представлено следующим образом: высокое качество (дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке эффекта); умеренное качество (дальнейшие исследования могут оказать существенное влияние на достоверность оценки эффекта и, возможно, изменят ее); низкое качество (дальнейшие исследования с большой вероятностью окажут важное влияние на достоверность оценки эффекта и, возможно, изменят ее); очень низкое качество, что

указывает на то, что авторы весьма не уверены в оценке.

## Риск предвзятости публикаций и статистический анализ

Для анализа результатов исследований была использована модель случайных эффектов с использованием метода Мантеля — Хензеля. Неоднородность отношений шансов (ОШ) оценивали с использованием статистики  $I^2$ , а риск предвзятости публикаций определяли с использованием графиков-воронок. Был проведен анализ подгрупп риска выкидыша с учетом критериев соответствия, дозы влагалищного прогестерона и качества исследований. Анализ подгрупп участниц, получавших дидрогестерон, не проводился, поскольку в исследованиях использовали аналогичные дозы.

## Результаты

### Результаты поиска, характеристики и оценки риска предвзятости включенных исследований

При проведении поиска литературы первоначально было идентифицировано 51 соответствующее исследование. В конечном итоге было отобрано 8 РКИ и 1 квазирандомизированное исследование, которое соответствовало критериям отбора. Во включенных исследованиях приняли участие в общей сложности 913 беременных женщин (в том числе 322 получавшие дидрогестерон, 213 — получавших прогестерон интравагинально и 378 — участницы контрольных групп).

### Риск выкидыша в зависимости от способа введения гестагенов у беременных с угрозой прерывания

Частота случаев выкидыша была значительно ниже у пациенток, получавших гестагены, в сравнении с контрольной группой (13,0% против 21,7%; ОШ 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36-0,78;  $p=0,001$ ; доказательства низкого качества; табл. 1, рис. А). Более того, частота потерь беременности была значительно ниже в группе приема дидрогестерона в сравнении с контрольной группой (11,7% против 22,6%; ОШ 0,43; 95% ДИ 0,26-0,71;  $p=0,001$ ; доказательства низкого качества; табл. 1, рис. В). В группе вагинального прогестерона частота случаев выкидыша тоже была ниже, чем в контрольной группе; однако это различие не было значимым (15,4% против 20,3%; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,39-1,34;  $p=0,30$ ; доказательства высокого качества; табл. 1, рис. С). Частота выкидышей не отличалась в группах приема дидрогестерона и прогестерона (17,1% против 16,7%; ОШ 1,06; 95% ДИ 0,42-2,66;  $p=0,90$ ; доказательства низкого качества; табл. 2).

### Анализ по подгруппам

При сравнении подгрупп на основе критерия соответствия частота потерь

беременности среди пациенток с угрозой прерывания на сроке до 12 полных недель гестации была значительно ниже в группе приема гестагенов, чем в контрольной ( $p=0,01$ ). У женщин с угрозой прерывания на сроке до 20 нед беременности частота выкидышей также была ниже у пациенток, получавших дидрогестерон или прогестерон, по сравнению с группой контроля, хотя эта разница не была значимой ( $p=0,20$ ). Сравнение подгрупп в зависимости от дозы вагинального прогестерона (400 мг или <400 мг) показало, что при использовании его в высокой дозе не было выявлено связи с частотой выкидыша в сравнении с контролем ( $p=0,72$ ). Однако среди групп, получавших более низкую дозу гормона, частота выкидышей была ниже в группе прогестерона по сравнению с контролем, хотя эта разница не была значимой ( $p=0,14$ ).

## Обсуждение

В этом метаанализе мы продемонстрировали, что терапия гестагенами может быть эффективной в предупреждении выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности. В частности, прием дидрогестерона предотвращал выкидыш у беременных более эффективно, чем в контрольной группе (плацебо или консервативное лечение).

Способ введения препарата может влиять на эффективность терапии во время беременности [22, 23]. Влагалищное введение прогестерона приводит к более высоким его концентрациям в эндометрии в сравнении с пероральным и внутримышечным введением [23]. Пероральный и интравагинальный пути введения, в отличие от внутримышечного, не инвазивны и ассоциируются с приемлемыми и минимальными побочными эффектами. При этом последние отмечались у каждой третьей беременной, получавшей еженедельно внутримышечные инъекции прогестерона для предупреждения повторных случаев преждевременных родов [22-24].

Многие исследования подтвердили эффективность вагинального прогестерона для предупреждения преждевременных родов и коррекции недостаточности лютеиновой фазы [25, 26, 28, 29]. Следовательно, возможно, что вагинальный прогестерон может предотвратить выкидыш у пациенток с угрозой прерывания беременности. Тем не менее предыдущий метаанализ, который включал небольшое количество РКИ, показал, что именно дидрогестерон, а не вагинальный прогестерон, снижает частоту выкидышей у женщин с угрозой прерывания беременности [9].

Хотя в наш метаанализ мы включили несколько дополнительных недавно опубликованных РКИ, общее количество проанализированных исследований остается небольшим. В нашем исследовании также не было показано, что

влагалищный прогестерон более эффективен в предотвращении выкидыша, чем плацебо или консервативная терапия. При этом было отмечено, что дидрогестерон был эффективен. Однако, на основании анализа подгрупп, наше исследование показало, что терапия гестагенами была эффективна в предупреждении потери беременности, особенно в первом триместре гестации.

Проведенный нами метаанализ четко продемонстрировал эффективность терапии гестагенами при угрозе прерывания беременности. В то же время полученные результаты показывают, что необходимы хорошо организованные широкомасштабные исследования, чтобы в дальнейшем говорить о влиянии терапии гестагенами.

Наш метаанализ имел несколько ограничений. Во-первых, в него были включены только исследования, которые были либо рандомизированными, либо квазирандомизированными и оценивали либо пероральное введение дидрогестерона, либо вагинальное прогестерона. К сожалению, не было ни рандомизированных, ни квазирандомизированных испытаний, в которых бы сравнивалась эффективность прогестерона при внутримышечном введении или других пероральных прогестероидов, кроме дидрогестерона. Во-вторых, из-за недостатка исследований, в которых были представлены необходимые данные, мы включили в анализ небольшие исследования, а также исследования неудовлетворительного методологического качества. В-третьих, в анализ, сравнивающий эффективность дидрогестерона с контролем, вагинального прогестерона с контролем, а также дидрогестерона и вагинального прогестерона, были включены данные нескольких соответствующих критериям исследований, которые охватывали небольшую когорту беременных женщин.

**В заключение, основываясь на нашем систематическом обзоре и метаанализе, мы предполагаем, что терапия гестагенами, в особенности дидрогестероном, может эффективно предупреждать выкидыши у женщин с угрозой прерывания беременности. Хотя количество, масштаб и методологическое качество включенных исследований ограничивают значимость результатов нашего метаанализа, эти результаты важны, поскольку были проанализированы все доступные в настоящее время РКИ. Для лучшей оценки эффективности терапии препаратами прогестерона у женщин с угрозой прерывания беременности необходимы крупномасштабные, многоцентровые РКИ.**

Подготовила Мария Арефьева

По материалам H.J. Lee, T.Ch. Park, J.H. Kim, E. Norwitz, B. Lee. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hindawi. BioMed Research International, Volume 2017.

Печатается с сокращениями.



# Дуфастон®

дидрогестерон

## МАКСИМАЛЬНИЙ ШАНС ЗБЕРЕГТИ ВАГІТНІСТЬ \*1, 2

**№1**  
**БРЕНД В СВІТІ**

для терапії прогестеронової недостатності<sup>3</sup>



\*у порівнянні з мікронізованим прогестероном

### Коротка інформація про препарат Дуфастон®.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: UA/3074/01/01 від 16.08.2017, дійсне безстроково.

**Склад:** 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої системи. Гестагени. Похідні прегнадієну. Код АТХ G03D B01. **Показання.** Нерегулярні менструальні цикли; ендометріоз; дисменорея; безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); загрозований і звичайний викидень, пов'язаний з прогестероновою недостатністю. Дуфастон® можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи; при дисфункційних маткових кровотечах; при вторинній аменореї. **Протипоказання.** Недіагностована вагінальна кровотеча; наявні серйозні захворювання печінки або наявність серйозних захворювань печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; слід враховувати протипоказання для естрогенів, якщо їх застосовувати у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон; встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; встановлені або підозрювані прогестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома). Лікування з метою підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) слід припинити, якщо діагностований аборт/викидень. **Спосіб застосування та дози.** Дози, схему та тривалість лікування можна коригувати залежно від тяжкості розладу та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта. **Нерегулярні менструальні цикли.** Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. **Ендометріоз.** Від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Дисменорея.** Від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю.** 1 таблетка Дуфастон® на добу з 14-го по 25-й день циклу. Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом перших місяців вагітності у тих же дозах, як і для звичного абортів. **Підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 рази на день (30 мг на добу). Лікування починають з дня забору ооцитів і продовжують протягом 10 тижнів, якщо вагітність підтверджується. **Загроза абортів.** Початкова доза: 4 таблетки Дуфастон® одразу, потім по 1 таблетці Дуфастон® кожні 8 годин. Дози, кратні 10 мг на добу, слід рівномірно розподілити протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. **Звичайний аборт.** Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на добу до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози абортів. **Дисфункційна маткова кровотеча.** 2 таблетки Дуфастон® на добу протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. Через кілька днів після закінчення такого лікування з'явиться кровотеча відміни. Таке лікування слід продовжити протягом кількох циклів. **Вторинна аменорея.** Для лікування одночасно необхідно призначити естроген. Естроген призначити з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на добу. Для створення передумов для наступних циклів терапію починають на 5-й день після початку кровотечі шляхом призначення естрогенів (з 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг призначати з 11-го по 25-й день. **Для попередження гіперплазії ендометрія у період менопаузи.** Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами приймати лише естроген протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на добу прийом таблеток слід розподілити протягом доби. Кровотеча відміни зазвичай виникає під час застосування дидрогестерону. **Побічні реакції.** При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади та біль/чутливість молочних залоз\*. \*Повний перелік побічних реакцій представлений в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 20.09.2017. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності. У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Неприятливі ефекти виникали лише тоді, коли вплив препарату значно перевищував максимальну експозицію для людини. Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями. Не слід застосовувати Дуфастон® у період годування груддю. **Діти.** Через недостатність даних про безпеку та ефективність застосування Дуфастон® дітям не рекомендується призначати препарат цієї категорії пацієнтів. **Особливості застосування.** У разі звичного або загрозового абортів необхідно визначити і перевірити під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід виключити органічну причину кровотечі. У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яні виділення. Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль; мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; поява венозної тромбоемболії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дані досліджень *in vitro* свідчать, що основний шлях метаболізму, завдяки якому утворюється головний фармакологічно активний метаболіт 20 $\alpha$ -дигідродидрогестерон (ДГД), каталізується альдокеторедуктазою 1С (AKR 1С) в цитозолі людини. Нарівні із цитозольним метаболізмом метаболічні перетворення здійснюються ізоферментами цитохрому P450 (CYP). Метаболізм дидрогестерону і ДГД може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індукують ферменти цитохрому P450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробні препарати (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та фітопрепарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), шавлію або гіпкі білоба. Ритонавір та нелфінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментіндукуючі властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підвищений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту. Дослідження *in vitro* показали, що дидрогестерон та ДГД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індукують ферменти цитохрому P450, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. **Упаковка.** По 14 або 20, або 28 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 20.09.2017.

1. Pelinescu-Onciu D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(S1): 77-81. 2. Carp H. Gynecol Endocrinol. 2012; 28 (12): 983-990. 3. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017.

**Жінки**  
ПОНАД УСЕ

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ. За додатковою інформацією Ви можете звернутися до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2.  
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

**Abbott**

UADUSTO190262



# Рандомизированное исследование применения прогестерона у женщин с кровотечениями на ранних сроках беременности\*

## Резюме

### Общая информация

Кровотечение на ранних сроках беременности тесно связано с потерей беременности. Для сохранения беременности необходим прогестерон. Результаты нескольких небольших исследований свидетельствуют о том, что применение прогестерона может улучшить исходы беременности у женщин с кровотечениями на ранних сроках.

### Методы

Мы провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по сравнительной оценке применения прогестерона и плацебо у женщин с вагинальным кровотечением на ранних сроках беременности. Женщинам случайным образом назначали вагинальные суппозитории, содержащие 400 мг прогестерона или соответствующего плацебо, 2 раза в сутки с момента развития кровотечения до 16 нед беременности. Основной конечной точкой было рождение жизнеспособного ребенка на сроке не менее 34 нед беременности. В выборку для первичного анализа были включены все участницы, для которых были известны данные об основной конечной точке. Анализ чувствительности основной конечной точки, в который были включены все участницы, выполнялся с применением методики множественной подстановки, чтобы охватить отсутствующие данные.

### Результаты

В общей сложности 4153 женщины, включенные в исследование в 48 больницах Великобритании, были рандомизированы в группы прогестерона (2079 женщин) или плацебо (2074 женщины). Данные о достижении основной конечной точки имелись у 97% женщин (4038 из 4153 женщин). Частота живорождения после 34 нед беременности составила 75% (1513 из 2025 женщин) в группе прогестерона и 72% (1459 из 2013 женщин) в группе плацебо (относительная частота 1,03; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,00-1,07;  $p=0,08$ ). Анализ чувствительности, в котором отсутствующие данные об основной конечной точке были подставлены, показал аналогичный результат (относительная частота 1,03; 95% ДИ 1,00-1,07;  $p=0,08$ ). Частота нежелательных явлений в обеих группах достоверно не различалась.

### Выводы

У женщин с кровотечением на ранних сроках беременности применение прогестерона в первом триместре не приводило к достоверному повышению частоты живорождения по сравнению с плацебо. (При финансовой поддержке Программы оценки медицинских технологий Национального института исследований в области здравоохранения Великобритании; текущий номер контролируемого исследования PK18M: 18KCTM4163439.)

Каждая 5-я беременность завершается выкидышем [1]. Выкидыш может привести к обильному кровотечению, инфицированию и осложнениям, связанным с хирургическим вмешательством [2], а также вызвать психологические проблемы, включая тревожность, депрессию и посттравматическое стрессовое расстройство [3, 4].

Прогестерон, который вырабатывается желтым телом яичника, необходим для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона и, таким образом, является незаменимым гормоном для успешного развития беременности. Дополнительно прогестерон вырабатывается после имплантации эмбриона и на ранних стадиях развития плаценты. В дальнейшем, начиная приблизительно с 12-й недели беременности, плацента становится основным источником прогестерона [5].

Физиологическая роль прогестерона побудила исследователей, врачей и пациенток рассмотреть необходимость восполнения прогестерона на ранних сроках беременности для предотвращения выкидышей. Восполнение прогестерона на ранних сроках беременности рассматривалось в двух ситуациях: в первом случае — для предотвращения выкидышей у женщин без клинической симптоматики, но с привычным выкидышем в анамнезе; во втором — для сохранения беременности у женщин с начавшимся кровотечением на ранних сроках беременности [6]. Ранее нами было проведено исследование касательно применения прогестерона для предотвращения выкидышей у женщин без клинической симптоматики [7]. В нем мы установили отсутствие благоприятного действия прогестерона у

женщин с привычным выкидышем неизвестной этиологии в анамнезе. В настоящем исследовании участвовали женщины с вагинальным кровотечением на ранних сроках беременности.

Кокрановский обзор (впервые опубликованный в 2007 г. и последний раз обновленный в 2018 г.) [6] 7 рандомизированных исследований препаратов прогестерона с участием женщин с кровотечением на ранних сроках беременности выявил существенно меньший риск выкидыша у пациенток, получавших прогестерон, чем у получавших плацебо или не получавших лечение (отношение рисков [ОР] 0,64; 95% ДИ 0,47-0,87), хотя отмечалось, что исследования были небольшими (выборка в самом крупном исследовании составила 191 пациентку) и имели методологические недоработки.

Еще один Кокрановский обзор 13 исследований препаратов прогестерона с участием женщин с привычным выкидышем был впервые опубликован в 2003 г. и последний раз обновлен в 2018 г. [8]. Американская коллегия акушеров-гинекологов рассмотрела доказательства и пришла к выводу, что «Применение прогестина при угрожающем выкидыше на ранних сроках беременности является спорным вопросом, и убедительных доказательств в поддержку их применения нет. Тем не менее у женщин, у которых уже было не менее трех выкидышей, применение прогестерона в первом триместре может оказаться полезным» [9].

Мы провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах PRISM (Progesterone in Spontaneous Miscarriage – Прогестерон при самопроизвольном выкидыше), чтобы выяснить, приведет ли применение прогестерона у женщин с кровотечением на ранних сроках беременности к более высокой частоте живорождения по сравнению с плацебо.

### Методы

#### Обзор исследования

Исследование PRISM было утверждено Управлением по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании, Национальным комитетом по этике научных исследований Великобритании (Южно-Центральный Оксфорд) и Отделом исследований и разработок Национальной службы здравоохранения в каждой участвующей больнице. Исследование проводилось в клиниках, включенных в научно-исследовательскую сеть Национального центра исследований выкидышей Томми, финансируемого Благотворительным фондом Томми.

#### Участницы исследования

Участниц исследования PRISM набирали в 48 больницах Великобритании. Женщины могли быть включены в исследование, если им было от 16 до 39 лет, срок их беременности составлял менее 12 нед, у них было вагинальное кровотечение и имелось плодное яйцо в матке, визуализируемое при ультразвуковом исследовании. Верхний порог возраста матери 39 лет был выбран потому, что вероятность выкидыша в связи с хромосомными нарушениями увеличивается с возрастом [10], а применение прогестерона не может предотвратить такие выкидыши.

Участницы исключались из исследования, если на момент поступления копчик-теменной размер эмбриона составлял  $\geq 7$  мм без сердцебиения; плодное яйцо имело средний диаметр  $\geq 25$  мм, а зародышевый бугорок при ультразвуковом исследовании не визуализировался; при наличии признаков внематочной беременности; при наличии жизнеугрожающего кровотечения; если женщины принимали ранее или на момент поступления препараты прогестерона; при наличии противопоказаний к применению прогестерона (например, опухоли печени в анамнезе; рак половых органов или молочной железы

Таблица. Основная и дополнительные конечные точки<sup>1</sup>

Конечная точка	Прогестерон (n=2025)	Плацебо (n=2013)	Отношение рисков или средняя разность (95% ДИ) <sup>2</sup>
<b>Основная конечная точка – количество (%)</b>			
Живорождение на сроке беременности $\geq 34$ нед	1513 (75)	1459 (72)	1,03 (1,00-1,07) <sup>3</sup>
<b>Дополнительные конечные точки со стороны матери – количество (%)<sup>4</sup></b>			
Развивающаяся беременность на сроке 12 нед	1672 (83)	1602 (80)	1,04 (1,01-1,07)
Выкидыш, т. е. потеря беременности на сроке <24 нед <sup>5</sup>	410 (20)	451 (22)	0,91 (0,81-1,01)
Живорождение на сроке <34 нед	68 (3)	64 (3)	1,06 (0,76-1,49)
Внематочная беременность	0	2 (<1)	–
Мертворождение, т. е. внутриутробная гибель плода на сроке $\geq 24$ нед	5 (<1)	6 (<1)	0,82 (0,25-2,66)
Прерывание беременности <sup>6</sup>	34 (2)	36 (2)	0,94 (0,59-1,50)
<b>Дополнительные конечные точки со стороны новорожденных у женщин, родивших жизнеспособных детей на сроке <math>\geq 24</math> нед<sup>4</sup></b>			
<b>Внутриутробный возраст при рождении<sup>7</sup></b>			
Неделя беременности	38 нед 4 дня $\pm$ 2 нед 4 дня	38 нед 4 дня $\pm$ 2 нед 3 дня	0,11 дня (от -0 нед 1 дня до 0 нед 2 дней) <sup>2</sup>
Количество женщин	1581	1521	
<b>Масса тела при рождении<sup>8</sup></b>			
Средняя масса тела – граммов	3242 $\pm$ 656	3261 $\pm$ 659	-21 (от -67 до 25) <sup>2</sup>
Количество новорожденных	1604	1539	
Смерть в возрасте 28 дней – кол-во/общее кол-во (%) <sup>9</sup>	8/1605 (<1)	2/1533 (<1)	3,84 (0,80-18,40) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Значения плюс/минус являются средними  $\pm$  стандартное отклонение (СО).

<sup>2</sup> Отношение рисков показано для основной конечной точки, всех дополнительных конечных точек со стороны матери и дополнительной конечной точки со стороны новорожденных – смерти в возрасте 28 дней. Средняя разность показана для дополнительных конечных точек со стороны новорожденных: внутриутробного возраста при рождении и массы тела при рождении. Для парных конечных точек ОР <1 указывает на преимущество прогестерона, за исключением живорождения после 34 нед беременности и развивающейся беременности на сроке 12 нед, для которых в пользу прогестерона свидетельствует ОР >1. Для непрерывных конечных точек средняя разность меньше 0 указывает на преимущество прогестерона. Ширина доверительных интервалов не корректировалась на множественность, поэтому интервалы не должны применяться для суждения о характерных терапевтических эффектах.

<sup>3</sup>  $p = 0,08$ .

<sup>4</sup> У пяти женщин в группе прогестерона и трех женщин в группе плацебо было живорождение на сроке не менее 34 нед беременности, и выкидыш; у одной женщины в группе плацебо было прерывание беременности и выкидыш; и у одной женщины в группе плацебо было живорождение на сроке менее 34 нед, и мертворождение.

<sup>5</sup> Медиана срока беременности составила 8 нед (межквартильный размах от 7 до 10) в обеих исследуемых группах.

<sup>6</sup> Прерывание беременности в группе прогестерона было выполнено по социальным показаниям у 13 женщин и по медицинским показаниям – у 21 женщины. В группе плацебо прерывание беременности было выполнено по социальным показаниям у 12 женщин и по медицинским показаниям – у 24 женщин. Медиана срока беременности составила 14 нед (межквартильный размах от 12 до 19) в группе прогестерона и 15 нед (межквартильный размах от 11 до 18) в группе плацебо.

<sup>7</sup> Внутриутробный возраст при рождении не был известен у новорожденных 2 женщин в группе прогестерона и 6 женщин в группе плацебо.

<sup>8</sup> Масса тела при рождении не была известна у новорожденных 6 женщин в группе прогестерона и 6 женщин в группе плацебо.

<sup>9</sup> Жизненный статус новорожденных через 28 дней после рождения был неизвестен у 17 женщин (5 в группе прогестерона и 12 в группе плацебо).

Подгруппа	Плацебо	Прогестерон	Отношение рисков (95% ДИ)	Величина р для взаимодействия
<b>Количество событий/ общее количество</b>				
<b>Возраст матери</b>				
<35 лет	1148/1555	1184/1558	1,03 (0,99-1,07)	0,70
≥35 лет	311/458	329/467	1,05 (0,97-1,13)	
<b>Индекс массы тела</b>				
<30	1128/1541	1155/1548	1,02 (0,98-1,06)	0,31
≥30	331/472	358/477	1,07 (0,99-1,15)	
<b>Сердечная деятельность плода</b>				
Есть	1304/1648	1347/1672	1,02 (0,99-1,06)	0,37
Нет	155/365	166/353	1,10 (0,94-1,30)	
<b>Расчетный срок беременности при поступлении</b>				
<6 нед	202/365	209/358	1,04 (0,91-1,18)	0,13
от 6 до <9 нед	832/1162	917/1211	1,05 (1,01-1,10)	
≥9 нед	425/486	387/456	0,98 (0,94-1,03)	
<b>Объем кровопотери по шкале РВАС</b>				
≤2	1344/1853	1396/1860	1,03 (1,00-1,07)	0,61
≥3	115/160	117/165	1,00 (0,88-1,14)	
<b>Количество выкидышей в анамнезе</b>				
0	840/1127	824/1111	0,99 (0,95-1,04)	0,007
1-2	534/738	591/777	1,05 (1,00-1,12)	
≥3	85/148	98/137	1,28 (1,08-1,51)	
<b>Количество плодных яиц</b>				
1	1432/1975	1480/1971	1,04 (1,00-1,07)	0,34
≥2	27/38	33/54	0,90 (0,69-1,19)	
<b>Расовая принадлежность</b>				
Европеоидная	1245/1697	1263/1673	1,03 (1,00-1,07)	0,87
Негроидная	46/75	58/82	1,08 (0,87-1,35)	
Монголоидная	69/101	76/113	0,97 (0,82-1,15)	
Другая	99/140	116/157	1,04 (0,91-1,19)	
<b>Поликистоз яичников в анамнезе</b>				
Есть	161/221	157/220	0,98 (0,88-1,10)	0,35
Нет	1297/1791	1356/1805	1,04 (1,00-1,08)	
<b>Широкая петлевая экцизия переходной зоны в анамнезе</b>				
Есть	68/102	80/109	1,12 (0,95-1,33)	0,30
Нет	1391/1911	1433/1916	1,03 (0,99-1,06)	
<b>Все участницы</b>	<b>1459/2013</b>	<b>1513/2025</b>	<b>1,03 (1,00-1,07)</b>	

0,75 1,00 1,25  
 ← Исследуемая группа    Группа контроля →

**Рис. Анализ подгрупп**

Показан анализ живорождений на сроке не менее 34 нед беременности (основная конечная точка) в предварительно выделенных подгруппах. Ширина доверительных интервалов не корректировалась на множественность, поэтому интервалы не должны применяться для суждения о характерных терапевтических эффектах. Размер каждого черного квадрата пропорционален количеству женщин в подгруппе. ИМТ рассчитывается путем деления массы тела (кг) на величину роста пациентки (м) в квадрате. Графическая оценка величины кровопотери (РВАС) указывает на объем вагинального кровотечения; оценка колеблется от 1 до 4, чем выше оценка, тем больше объем вагинальной кровопотери [11]. Расовую принадлежность указывали сами пациентки. Широкая петлевая экцизия переходной зоны шейки матки также известна как петлевая электроконизация шейки матки.

в настоящее время, болезнь периферических артерий тяжелой степени или острая порфирия; идиопатическая желтуха беременных, выраженный зуд или пемфигоид беременных в анамнезе); если они участвовали в любом другом слепом плацебо-контролируемом исследовании лекарственных препаратов при беременности. Все участницы предоставили письменное информированное согласие.

#### Оценки в рамках исследования

Участниц случайным образом распределили в соотношении 1:1 в группы самостоятельного применения вагинальных суппозитивов, содержащих 400 мг микронизированного прогестерона, или соответствующего плацебо 2 раза в сутки с момента рандомизации до завершения 16-й недели беременности (или раньше, если беременность прервалась до 16 нед). Если вагинальное введение было нежелательным, участницы могли вводить суппозитории ректально. Рандомизацию провели с помощью защищенного централизованного интернет-ресурса с применением минимизации для уравнивания исследуемых групп по возрасту женщин (<35 лет или ≥35 лет), индексу массы тела (ИМТ [масса тела в килограммах, разделенная на квадрат роста в метрах], <30 или ≥30), сердечной деятельности плода (есть или нет), расчетному сроку беременности на момент поступления (<42 дней или ≥42 дней) и объему вагинального кровотечения (графическая оценка величины кровопотери [РВАС] ≤2 или ≥3; оценка колеблется от 1 до 4, чем выше оценка, тем больше объем кровопотери) [11]. Внешний вид, способ и кратность введения прогестерона и плацебо были одинаковыми. Участницы, врачи и медицинские сестры, участвовавшие в исследовании, не были осведомлены о распределении в исследуемые группы до завершения исследования.

#### Оценка исходов

Основной конечной точкой было рождение жизнеспособного ребенка на сроке не менее 34 полных недель

беременности. Дополнительные конечные точки включали срок от зачатия до даты завершения беременности, продолжающуюся беременность на сроке 12 нед, выкидыш (потерю беременности на сроке до 24 нед), рождение жизнеспособного ребенка на сроке <34 нед беременности, внематочную беременность, мертворождение (внутриутробную гибель плода на сроке не менее 24 нед беременности), прерывание беременности, неделю беременности, на которой произошли роды, массу тела новорожденного, размер плода (маленький или большой) для данного срока беременности, преэклампсию, оценку по шкале Апгар, выживаемость новорожденных через 28 дней после рождения и врожденные аномалии, а также другие родовые, интранатальные, послеродовые и неонатальные исходы. Мы пытались собрать данные по конечным точкам у всех рандомизированных участниц, независимо от соблюдения ими назначенного лечения в терапевтической группе.

#### Статистический анализ

По нашим расчетам, в каждую исследуемую группу необходимо было включить 1972 женщины, чтобы обеспечить 90% статистическую мощность для выявления минимальной значимой абсолютной разности в 5 процентных пунктах между группами прогестерона и плацебо по частоте живорождения на сроке беременности не менее 34 нед (65% и 60%) при двустороннем уровне статистической значимости 0,05. Минимальная значимая разность была выбрана на основании общенационального опроса практикующих врачей в Великобритании. Мы планировали включить в исследование 4150 женщин с учетом ожидаемого выбывания из последующего наблюдения на уровне 5%.

Анализ основной конечной точки проводился в соответствии с принципом анализа в зависимости от назначенного лечения; основной анализ всех имеющихся данных был дополнен анализом чувствительности основной конечной точки, в который были включены все участницы с отсутствующими данными путем множественной подстановки [12]. Для

оценки отношения рисков и соответствующих 95% двусторонних доверительных интервалов применялась модель пуассоновской регрессии с робастными стандартными ошибками с поправкой на минимизацию переменных. Установлено, что данный метод отвечает требованиям и менее подвержен проблемам сходимости, чем другие аналогичные методы [13].

Для основной конечной точки величину  $p$  определяли с помощью двустороннего критерия  $\chi^2$ . План статистического анализа не включал положения о поправках на множественность при выполнении анализов дополнительных конечных точек. Следовательно, результаты представлены в виде точечных оценок и 95% доверительных интервалов без величины  $p$ . В отношении непрерывных конечных точек для оценки средних различий применялась модель линейной регрессии с той же поправкой, которая использовалась в анализе основной конечной точки. Ширина доверительных интервалов не корректировалась на множественность, поэтому интервалы не должны применяться для суждения о характерных терапевтических эффектах.

Мы проанализировали влияние терапии на основную конечную точку в предварительно выделенных подгруппах в соответствии с возрастом женщин (<35 лет или ≥35 лет), ИМТ (<30 или ≥30), сердечной деятельностью плода (есть или нет), расчетным сроком беременности на момент поступления (<6 нед, или от 6 до <9 нед, или ≥9 нед), величиной вагинальной кровопотери (оценка РВАС ≤2 или ≥3) [11], количеством предыдущих выкидышей (0, или 1-2, или ≥3), количеством плодных яиц (1 или ≥2), расовой принадлежностью (европеоидная, негроидная, монголоидная или другие), поликистозом яичников в анамнезе (есть или нет) и резекцией шейки матки в анамнезе (есть или нет). Эффекты в этих подгруппах изучались путем добавления переменных для взаимодействия подгруппы с исследуемой группой в регрессионную модель; чтобы определить, различались ли эффекты прогестерона и плацебо в различных подгруппах, использовался критерий  $\chi^2$ .

Промежуточные анализы основных конечных точек безопасности и эффективности выполнялись от имени комитета по мониторингу данных и безопасности статистиком клинического исследования (который не имел сведений о назначенном лечении) дважды. Так как анализы выполнялись с применением принципа Пето [14], поправки в итоговые значения критерия  $p$  для определения значимости не вносились.

#### Результаты

##### Участницы исследования

С 19 мая 2015 г. по 27 июля 2017 г. было выявлено в общей сложности 12862 женщины, подходящие для участия в исследовании PRISM; из них 4153 были случайным образом распределены в группы терапии прогестероном (2079 женщин) или плацебо (2074 женщины). Данные о достижении основной конечной точки имелись у 97% женщин (4038 из 4153). Демографические и исходные характеристики в обеих исследуемых группах были сопоставимы. Сведения о способе введения имелись для 88% (3662 из 4153) женщины: 99% (3611 из 3662) участниц суппозитории вводили вагинально, 1% (51 из 3662) – ректально.

##### Результаты

Частота живорождения после 34 нед беременности составила 75% (1513 из 2025 женщин) в группе прогестерона и 72% (1459 из 2013 женщин) в группе плацебо (ОР 1,03; 95% ДИ 1,00-1,07;  $p=0,08$ ). Анализ чувствительности, в котором использовалась методика множественной подстановки отсутствующих данных, не изменил результатов (ОР 1,03; 95% ДИ 1,00-1,07;  $p=0,08$ ).

Частота развивающейся беременности на сроке 12 нед составила 83% (1672 из 2025 женщин) в группе прогестерона и 80% (1602 из 2013 женщин) в группе плацебо (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,07). Частота выкидыша составила 20% (410 из 2025 женщин) в группе прогестерона и 22% (451 из 2013 женщин) в группе плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,81-1,01). Результаты остальных дополнительных конечных точек представлены в таблице.

Значимый эффект в подгруппе был выявлен только для одной из 10 предварительно выделенных подгрупп – для подгруппы участниц, выделенной в соответствии с количеством предшествующих выкидышей. Частота живорождения в подгруппе женщин, у которых ранее не было выкидышей, составила 74% в группе прогестерона и 75% в группе плацебо (ОР 0,99; 95% ДИ 0,95-1,04); частота у женщин с одним или двумя выкидышами в анамнезе составила 76% и 72% соответственно (ОР 1,05; 95% ДИ 1,00-1,12); а частота у женщин с тремя и более выкидышами в анамнезе – 72% и 57% соответственно (ОР 1,28; 95% ДИ 1,08-1,51;  $p=0,007$  для взаимодействия между исследуемой группой и количеством выкидышей) (рисунок).

**Не было достоверных различий между группами по проценту пациенток с серьезными нежелательными явлениями у матери или новорожденного (5% [105 из 2025 участниц] в группе прогестерона и 5% [98 из 2013 участниц] в группе плацебо), включая в том числе процент детей с врожденными аномалиями развития (3,4% в каждой группе); а также не было достоверных различий между группами по количеству серьезных нежелательных явлений у матерей или новорожденных.**

# Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом\*

**Масталгия – болевые ощущения в молочных железах – один из наиболее частых симптомов, отмечаемых женщинами на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), а также при развитии клинических проявлений предменструального синдрома (ПМС). Анализ литературных источников показал, что частота масталгии варьирует от 48 до 81% в женской популяции [1-3], а в 10-20% случаев масталгия отмечается как тяжелая [4, 5].**

Ярко выраженная боль в молочных железах, с одной стороны, нарушает соматическую и социальную жизнь женщины, с другой стороны, является маркером дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы [6], что характеризует развитие ДДМЖ. Своевременная диагностика и лечение этих состояний рассматриваются в настоящее время как механизмы снижения смертности от рака молочной железы (РМЖ), поскольку некоторые формы мастопатии повышают риск онкологического процесса [7].

Масталгия может носить циклический и ациклический характер. Ациклическая масталгия у женщин с мастопатией может быть постоянной, независимой от фазы менструального цикла. У пациенток с интенсивными болями в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [8]. Циклическая масталгия, осложняющая течение ДДМЖ, может быть различной по характеру и степени интенсивности, чаще всего во второй фазе менструального цикла, усиливающейся за несколько дней до начала менструации. Наряду с болезненностью молочных желез отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодии. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, в лопатку. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения [5]. Этому состоянию могут сопутствовать другие присоединяющиеся симптомы ПМС: головная боль, иногда по типу мигрени, отеки лица и конечностей, тошнота и рвота, нарушение функции кишечника, метеоризм. Наблюдается слабость, плаксивость и агрессивность. С началом менструации или в первые ее дни масталгия и другие симптомы ПМС исчезают [9]. Циклическую масталгию считают клиническим маркером повышенного риска РМЖ [10].

Морфологически различают непролиферативную и пролиферативную формы ДДМЖ. Риск развития РМЖ при непролиферативной форме составляет 0,86%, при пролиферативной без атипичных эпителиальных структур – 2,34%, при пролиферации с атипией – 31,4% наблюдений [11].

**Патогенез дисплазий молочных желез** связывают с дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Основные эндокринные нарушения – недостаток прогестерона и повышение содержания пролактина, в результате чего происходит морфофункциональная перестройка железистого, стромального компонента, а в ряде случаев – пролиферация эпителиальных структур [12].

Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и ростовых факторов, при этом одну из ведущих ролей играют половые стероиды и экспрессия соответствующих рецепторов. В менструальном цикле в тканях молочной железы последовательно

происходят волнообразные процессы, стимулируемые эндогенным эстрадиолом и прогестероном: пролиферация и апоптоз, васкуляризация, синтез протеогликанов, накопление жидкости, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания молочной железы и повышению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла. Лютеиновая фаза характеризуется регистрацией максимальной частоты митозов [13]. В клетках молочной железы, экспрессирующих эстрогеновый рецептор (ER), процессы пролиферации не выражены, тогда как ER-негативные клетки активно пролиферируют. Активация митозов в нормальной эпителии молочной железы в ER-негативных клетках и в клетках, не содержащих прогестероновые рецепторы (PR), происходит за счет паракринных влияний от покоящихся ER-позитивных клеток. В мутированных рецептор-позитивных клетках пролиферация регулируется аутокринными механизмами [14]. В ткани молочной железы выделяют две изоформы ядерных эстрогеновых рецепторов, имеющих сходную структурную архитектуру и различные биологические функции – ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  [15]. Оба рецептора состоят из трех основных доменов, выполняющих специфические функции: N-концевой, ДНК-связывающий и лиганд-связывающий домены. На N-концевом участке рецептора находится домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участок рецептора, ответственный за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом. Сравнительный анализ AF1-доменов эстрогеновых рецепторов в различных клеточных линиях показал, что в ER- $\alpha$  этот домен высокоэффективен в стимуляции репортерных генов различных эстроген-чувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 в ER- $\beta$  низкая. Функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия ER- $\beta$  имеет проапоптотический и антипролиферативные эффекты [16]. Воздействуя на эти клеточные мишени лекарственными препаратами, возможно контролировать пролиферацию.

В тканях молочной железы локально происходят биосинтез и метаболизм половых гормонов. К процессам локального синтеза эстрогенов относится ароматазный путь: конверсия андрогенов в эстрогены, контролируемая ароматазой. Переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные поддерживает фермент сульфатаза, а образование сульфатных форм – сульфотрансфераза. Переход из эстрогена в эстрадиол и наоборот осуществляется при участии 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы I и II типов [17]. Изменение активности ферментов на локальном уровне приводит к развитию пролиферации в молочной железе. Дефицит прогестерона может способствовать увеличению пролиферативной активности в молочной железе, так как прогестерон стимулирует продукцию 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы II типа и эстронсульфотрансферазы,

которые последовательно превращают эстрадиол в неактивный эстрон-сульфат. Тем самым снижается концентрация эстрадиола в тканях молочных желез [18].

Важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов: 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОНЕ1) и 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1). 16 $\alpha$ -ОНЕ1 относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 $\alpha$ -ОНЕ1, являющегося агонистом эстрогена, с ядерными эстрогенными рецепторами, при этом индуцируется клеточная пролиферация и возможны генотоксические повреждения наследственного аппарата. 2-ОНЕ1 обладает умеренными функциями и нормализует клеточный рост. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и риском развития опухолей в молочной железе. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [19]. Нельзя исключить их участие в развитии ДДМЖ.

Одной из причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется в том числе путем усиления влияния эстрогенов вследствие увеличения тканевой чувствительности, обусловленной повышенной экспрессией эстрогеновых рецепторов [20]. Умеренная гиперпролактинемия не подавляет эстрогенпродуцирующую функцию яичников, в этих условиях пролактин, поддерживаемый эстрогенами, провоцирует патологическую пролиферацию ткани, увеличивая вероятность развития эстрогензависимых опухолей на 60% [21].

При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, на повышение секреции пролактина [22].

Функциональная гиперпролактинемия может приводить к недостаточности желтого тела и дефициту прогестерона. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность молочных желез, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отечности, что сопровождается ощущением распирания и дискомфорта [23].

Опубликованы данные, подтверждающие тот факт, что наличие ПМС повышает вдвое вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез [24]. При этом было показано, что

прием синтетических агонистов дофамина приводит к снижению уровня пролактина и уменьшению выраженности клинических симптомов предменструальной масталгии и ПМС [25]. При ДДМЖ своевременно назначенное патогенетическое лечение нормализует состояние молочной железы, в том числе при наличии повышенной маммографической плотности, снижает риск развития РМЖ [26].

**Фитотерапия циклической масталгии**, обусловленной диффузной ДДМЖ или возникающей на фоне ПМС, является альтернативой гормональному лечению при наличии противопоказаний к использованию гормональных лекарственных средств, а также при плохой переносимости их и развитии осложнений. В качестве фитопрепаратов используют лекарства с доказанной эффективностью при отсутствии индивидуальной непереносимости их компонентов.

Среди негормональных лекарственных средств особое место занимают фитопрепараты на основе экстракта плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*), которые издавна используют для лечения гинекологических заболеваний. В настоящее время препарат Мастодинон® применяют как средство патогенетической терапии масталгии, диффузной ДДМЖ и ПМС.

Препараты *Vitex agnus-castus* (VAC) содержат активные вещества – бициклические терпены, которые оказывают стимулирующее воздействие на дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина, в том числе при «стрессовой» и латентной гиперпролактинемии, транзиторных расстройств секреции. На фоне нормализации секреции пролактина происходит восстановление полноценной лютеиновой фазы, устраняются явления относительного эстрогенового доминирования [27], имеет место регресс патологических процессов в молочных железах, купирование масталгии при мастопатии и ПМС [28].

Была продемонстрирована высокая аффинность экстракта VAC с ER- $\beta$ , что обусловлено входением в его состав флавонов, в частности апигенина, способствующих его проапоптатической и антипролиферативной активности [29]. Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастисин, изоорентин, кемпферол) проявляют антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов [30]. Изучена активность экстракта витекса священного в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстрогенчувствительных органах и тканях [31].

С целью изучения эффективности и безопасности использования препаратов на основе экстракта VAC в лечении циклической масталгии у больных диффузной ДДМЖ и ПМС проводился ряд клинических исследований.

\* Медицинский совет, 2019, №6. Печатается с сокращениями.

В 2017 году были опубликованы два системных обзора клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии, ассоциированной с недостаточностью лютеиновой фазы и симптомами циклической масталгии, ПМС и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР). В первый обзор вошли 43 клинических исследования, проведенных с 2009 по 2016 год, результаты которых показали эффективность фитосредства при лечении ПМС легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности симптомов, что обусловлено нормализацией уровня пролактина, восстановлением нормального функционального состояния вегетативной нервной системы. Преимущества VAS заключаются в его хорошей переносимости, отсутствии рисков серьезных межлекарственных взаимодействий: в обзор включено исследование, проведенное в Германии, в ходе которого назначался флуоксетин и растительный экстракт VAS для лечения симптомов ПМДР/ПМС [32]. Второй обзор 8 рандомизированных контролируемых исследований показал высокую эффективность VAS, превосходящую плацебо или лекарственные препараты, при лечении ПМС или ПМДР и хорошую переносимость [33].

Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в 2013 году, оценил влияние препаратов VAS на симптомы ПМС, ПМДР и масталгию. Наиболее часто назначаемая доза составляла 4,0 мг сухого экстракта в сутки. Эффективность препаратов витекса священного превосходила эффект плацебо и активных препаратов (пиродоксина, сульфата магния, флуоксетина) и была сопоставима с действием бромкриптина – синтетического агониста дофаминовых рецепторов [34].

Ряд научных работ доказывают эффективность применения Мастодинона в лечении диффузной фиброзно-кистозной болезни. В ходе проведенного нами исследования показана высокая эффективность этого препарата в купировании масталгии, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале, у больных с различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода, отмеченная на фоне нормализации уровня пролактина. Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами дофаминовых рецепторов (бромкриптином). Лечение Мастодиномом у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромкриптином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС. Отмечена хорошая переносимость Мастодинона. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромкриптин. При этом у пациенток, получавших Мастодинон®, не отмечено нежелательных явлений средней и сильной степени тяжести, в то время как во II группе они наблюдались соответственно у 20 и 7% [35].

Была проведена оценка эффективности препарата Мастодинон®, назначавшегося на протяжении 6 мес у гинекологических больных репродуктивного возраста с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез, осложненной масталгией. Снижение тяжести или исчезновение симптомов ПМС отметили у 90,4% больных, значительное уменьшение выраженности масталгии – у 71,1%. Проведенная терапия позволила у ряда пациенток уменьшить рентгенологическую плотность ткани молочных желез [36].

В работе Н.И. Рожковой (2010) приняли участие пациентки с подтвержденным

диагнозом ДДМЖ и ПМС, получавшие монотерапию Мастодиномом. Оценка эффективности терапии проводилась через каждые 3, 6 и 12 мес клиническим, ультразвуковым и радиотермометрическими методами. Через 3 мес после начала терапии число больных с жалобами на масталгию сократилось на 73%, было зафиксировано уменьшение интенсивности набухания молочных желез и сокращение числа дней до начала менструации, в течение которых отмечалась мастодиния. Выделения из сосков прекратились у всех больных. Больным с сохраняющейся клинической картиной ПМС назначали повторный курс Мастодинона в течение 3 мес. Через 12 мес после получения пациентками повторного курса лечения у них купировался болевой симптом, отсутствовало нагрубание молочных желез [37].

В исследовании Л.С. Сотниковой (2011) с включением 670 женщин проведена оценка клинической эффективности Мастодинона, назначаемого на 12 нед, в терапии диффузной фиброзно-кистозной болезни молочных желез, а также определен характер действия препарата VAS на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Было показано, что Мастодинон® нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы, устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровня адренорегуляторного гормона в крови и кортизола, нормализует метаболизм эстрогенов путем повышения продукции 2-гидроксиэстрогена и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, повышает продукцию лимфоцитами интерлейкина-10, обладающего

антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию фактора некроза опухоли, стимулирующего пролиферативные процессы [38].

Суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта *Vitex agnus-castus*, который является основным действующим компонентом препарата Мастодинон® в лечении масталгии, развивающейся на фоне целого ряда патологических состояний. Своевременное выявление дисгормональных заболеваний молочных желез и их адекватное лечение способствуют улучшению качества жизни женщин и снижают риск развития РМЖ.

Список литературы находится в редакции.






Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



-  препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз<sup>1</sup>
-  усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>
-  зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями<sup>3</sup>

Розкриваючи силу рослин

**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017

2. Wuttke W, et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et. al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study. The breast 1999, 8, 175-181

3. Wuttke W, et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574

**Мастодинон®. Краллі оральні.** Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 13.07.18.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

# Макропроцеси вагітності крізь призму мікронутрієнтів

**Вагітність – дуже тендітний біологічний механізм, що потребує дуже тонкого підходу. Призначаючи ліки вагітним жінкам, потрібно навчитися балансувати і не втрачати почуття міри. Безумовно, мікроелементи й мікронутрієнти відіграють важливу роль у процесі гестації, а їх нестача є проблемою. Як правильно проводити корекцію їх дефіциту?**



Саме цю тему висвітлив у своїй доповіді «Макропроцеси вагітності крізь призму мікронутрієнтів» асистент кафедри акушерства, гінекології і медицини плода НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук **В.І. Ошовський** під час

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я нації», яка відбулась у Києві 7-8 червня 2019 року.

Ставлення до вітамінних комплексів є досить суперечливим. Так, наказ № 417 МОЗ України від 15.07.2011 про організацію амбулаторно-поліклінічної допомоги в Україні рекомендує використання полівітамінних і мінеральних комплексів для вагітних. Проте серед сучасних науковців існують й інші думки – наприклад, що всі речовини є отрутою в певних концентраціях.

Доповідач у своєму виступі описав властивості основних, важливих для організму вагітних мікроелементів: селену, йоду, кальцію, заліза. Зупинившись на біологічній дії селену та проблемах його дефіциту, він зазначив наступне:

- селен необхідний для перетворення гормону щитоподібної залози тироксину (T4) на його активніший аналог – трийодтиронін;
- за дефіциту селену виникають захворювання щитоподібної залози, зниження інтелекту;
- оскільки селен належить до синергістів йоду, за його дефіциту йод в організмі не засвоюється, що призводить до йододефіциту.

За дефіциту селену можуть виникати такі зміни в організмі: репродуктивні проблеми, підвищення схильності до запальних захворювань, хвороби шкіри, волосся і нігтів, зниження імунітету, кардіопатія, уповільнення росту в дітей, патологія сурфактантної системи легенів, атеросклероз, катаракта, захворювання печінки, анемія.

Доповідач представив огляд усіх досліджень щодо дефіциту селену у Східній Європі (Stofaneller R. et al., 2015), у яких зроблено висновок, що цей регіон має дефіцит селену. Це пов'язано з дефіцитом йоду, оскільки всі йододефіцитні зони є дефіцитозалежними й щодо селену.

В.І. Ошовський зупинився на дослідженні, проведеному Європейською організацією зі сприяння профілактиці раку (The European Organisation for Cooperation in Cancer Prevention Studies) у 10 країнах Європи (n=502). Згідно з його результатами, показник рівня селену у сироватці крові знаходиться в межах 63-100 мкг/л (за норми 120 мкг/л), що свідчить про помірний дефіцит селену на європейському континенті (Паньків В.І., 2014, Міжнародний ендокринологічний журнал). Дослідження цього показника, проведені на регіональному рівні, підтвердили дефіцит селену у Волинській, Івано-Франківській, Сумській, Чернігівській та Київській областях.

Автор доповіді навіть також результати дослідження британських учених, які підтверджують, що відновлення дефіциту селену дозволяє профілакувати гіпертензивні розлади у вагітних (Rayman M.P. et al., 2015). Він згадав рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (ATA), де зазначено, що дефіцит селену є потужним фактором розвитку гіпотиреозу і його вторинних наслідків. Там рекомендовано прийом селену для корекції його дефіциту, коли

пацієнтка перебуває у проблемній географічній зоні й це пов'язано зі способом її харчування (Woodmansee W., 2015).

Доповідач зупинився на окремих групах ризику, що зумовлено дефіцитом селену:

- пацієнти, які проживають в ендемічній зоні з дефіцитом селену (грунт/рослини/тварини мають недостатній вміст селену);
- пацієнти з порушенням апетиту (онкозахворювання);
- пацієнти зі шкідливими звичками (куріння та вживання алкоголю);
- пацієнти, схильні до нудоти та блювання (I триместр вагітності);
- пацієнти з порушенням всмоктування (хвороба Крона);
- пацієнти з тяжкою патологією нирок (гемодіаліз);
- пацієнти бариатричної хірургії;
- пацієнти з ВІЛ-інфекцією.

У США рекомендована норма споживання селену для дорослих становить 55 мкг на добу. У Великій Британії добова норма споживання селену встановлена на рівні 75 мкг для дорослих чоловіків і 60 мкг для дорослих жінок.

Проте не лише дефіцит селену, але і його надлишок має шкідливий вплив. У журналі Reproduction було опубліковано статтю «Мікронутрієнтне програмування під час вагітності» (Cheryl J. et al., 2001), автори якої дійшли висновку, що як дефіцит мікроелементів, так і збільшення їх концентрації мають вплив на повноцінність ооцитів, процеси запліднення, наслідки для плода і новонародженого.

До ознак селенової інтоксикації відносяться: нудота, діарея, свербіж шкіри, «часниковий» запах із ротової порожнини, втомлюваність, зниження концентрації уваги, дратівливість, депресивні настрої.

Доповідач зробив такі висновки:

- призначення вагітним селену у йодо-селендефіцитних зонах є перспективним та виправданим;
- як надлишок, так і дефіцит селену підвищують ризики;
- в окремих випадках визначення концентрації селену є аргументованим;
- призначення вагітним селену в дозі 60 мкг в якості дієтичної добавки є припустимим, безпечним і має потенційну користь у зменшенні ризику гіпертензивних розладів, проявів гіпотиреозу, особливо у пацієнток із групи ризику селенового дефіциту.

Наступним пунктом доповіді було розглянуто мікроелемент кальцій. Зокрема, В.І. Ошовський представив дослідження, які свідчать про ефективність кальцію для профілактики преєклампсії:

- зниження вмісту кальцію у сироватці крові підвищує вивільнення паратиреоїдного гормону (для мобілізації кальцію з кісток) і реніну (для зменшення екскреції кальцію), що, в свою чергу, призводить до збільшення внутрішньоклітинного кальцію у гладких м'язах судин, викликаючи вазоконстрикцію та підвищення артеріального тиску (Andrisana et al., 2019);
- призначення принаймні 1 г/добу кальцію у жінок із факторами ризику розвитку преєклампсії та низьким рівнем вживання кальцію (<600 мг/добу) достовірно знижує ризик розвитку преєклампсії (Brown et al., 2018).

Також було представлено дослідження, де показано, що високі дози кальцію підвищують ризик розвитку HELLP-синдрому у жінок, які отримували добавки кальцію, порівняно із плацебо. Відношення ризиків (ВР) становило 2,67 при рівні 95% довірчого інтервалу (ДІ) 1,05-6,82. Однак абсолютна кількість випадків була вкрай незначною. У дослідженнях, де було виявлено підвищений ризик розвитку HELLP-синдрому, жінки приймали 2 г кальцію щоденно (Levine et al., 1997). Проте ВООЗ рекомендує вживати 1,5-2 г/добу кальцію, вважаючи, що користь переважає підвищений ризик HELLP-синдрому, який був невеликим за абсолютними показниками (Hofmeur et al., 2018).

Дані по Україні за 2010 рік свідчать, що середній рівень споживання кальцію 450-600 мг/добу (Lesnayak & Nauroy, 2010) є низьким.

Підбиваючи підсумки щодо питання корекції кальцію, автор доповіді наголосив на таких моментах:

- при консультуванні всіх вагітних жінок слід рекомендувати дієту, збагачену кальцієм;
- у жінок із високим ризиком преєклампсії та низьким рівнем надходження кальцію з їжею слід рекомендувати вживати кальцій у дозі 1-1,5 г/добу, що розділена на три прийоми;
- не можна брати за основу рівень кальцію в сироватці крові для вирішення питання про призначення коректної дози кальцію, оскільки його рівень є дуже нестабільним і змінюється протягом доби та різних тижнів гестації;
- необхідні подальші дослідження для визначення ідеальної дози кальцію для профілактики розвитку преєклампсії.

Далі було розглянуто питання гіпотиреозу. Традиційно вважається, що материнський гіпотиреоз виникає внаслідок дефіциту йоду або аутоімунного тиреоїдиту. Проте нещодавні дослідження показують, що використання великих доз йоду в жінок із його географічним дефіцитом призводить до вторинних проблем, іноді – до гіпертиреозу.

Доповідач представив дослідження «Потреба йоду під час вагітності – трішки забагато є забагато» (Sun Y. Lee et al., 2015), в якому повідомляється про підвищений ризик субклінічного гіпотиреозу в матері та материнської гіпотироксинемії, пов'язаний із надлишком йоду. Це свідчить про те, що ризику навіть «м'якого» йодного надлишку під час вагітності необхідно уникати. Найнижча поширеність гіпотиреозу, гіпотироксинемії та аутоімунних захворювань щитоподібної залози, а також найнижчі рівні тиреоглобуліну в сироватці крові спостерігаються у жінок з медіаною йодурії (UIC) 150-249 мкг/л.

У разі виключення аутоімунного тиреоїдиту у країнах із поширеним йодним дефіцитом (наприклад, у Німеччині) рекомендується лише добавка йодиду (150-200 мг/добу) на час вагітності та лактації. Але очевидно, що доза йоду, яка призначається для профілактики та лікування йододефіцитних захворювань, має завжди залишатися на безпечному рівні. Якщо концентрація йоду є достатньою (UIC 200-299 мкг/л) або надмірна (середня UIC >300 мкг/л), додаткових призначень слід уникати.

Крім того, В.І. Ошовський зупинився на ще одному «критичному питанні» – потенційних побічних ефектах при дозуванні заліза. Доповідач зазначив, що у надлишку залізо може бути токсичним через його здатність генерувати активні види кисню й викликати ураження клітин і тканин. Під час вагітності збільшення кількості мітохондрій призводить до інтенсифікації синтезу вільних радикалів і, таким чином, може сприяти окислювальному стресу у плаценті, що зумовлює вразливість плода під час другої половини вагітності та гестаційних результатів.

Доповідач наголосив, що призначення заліза у великих дозах всупереч показанням підвищує ризик гестаційного діабету. Він звернув увагу колег на те, що при створенні рекомендацій щодо харчування потрібно враховувати особливості дієти вагітної жінки, генетичні фактори, стан нервової системи та шлунково-кишкового тракту, психологічні особливості, індекс маси тіла до вагітності, приріст гестаційної ваги, вік, спосіб життя тощо. Тобто призначення мають бути персоналізованими.

Отже, полівітамінні препарати слід обирати правильно. Важливо звертати увагу на кількість мікроелементів, що містяться у препараті: їх кількість має відповідати світовим стандартам і рекомендаціям для вагітних. В.І. Ошовський порекомендував використовувати препарат ПреМама Дуо, який зарекомендував себе як збалансований за вмістом мікроелементів, а також має в упаковці окремі капсули з омега-3-поліненасиченими жирними кислотами.

Підготувала **Уляна Дем'янчук**



## ПреМама<sup>дуо</sup>

Знає, що необхідно майбутній мамі!

30 таблеток, що містять

11 вітамінів

10 мікроелементів

30 м'яких капсул, що містять



ALKALOID  
Здоров'я понад усе  
www.alkaloid.com.ua

Відвідайте нас:  
premaduо.ua



**Склад 1 таблетки:** кальцій – 200 мг; магній – 56,25 мг; залізо – 15 мг; цинк – 5 мг; марганець – 2 мг; мідь – 1 мг; йод – 150 мкг; селен – 60 мкг; молібден – 50 мкг; хром – 30 мкг; вітамін С – 85 мг; ніацин – 18 мг; вітамін Е – 15 мг; пантотенова кислота – 6 мг; вітамін В6 – 1,9 мг; тіамін – 1,4 мг; рибофлавін – 1,4 мг; фолієва кислота – 400 мкг; біотин – 30 мкг; вітамін D – 10 мкг; вітамін В12 – 2,6 мкг. **Склад 1 капсули:** омега-3 поліненасичені жирні кислоти – 445 мг; докозагексаєнова кислота – 200 мг та ейкозапентаєнова кислота – 40 мг; вітамін Е – 3,3 мг. **Рекомендації щодо застосування:** застосовувати як дієтичну добавку жінкам, які планують вагітність, вагітним жінкам та в період лактації з метою профілактики дефіциту вітамінів, мінералів та поліненасичених жирних кислот. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** приймати перорально по 1 таблетці та по 1 капсулі на добу після прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. При одночасному застосуванні будь-яких лікарських засобів рекомендована консультація лікаря. Не є лікарським засобом. **Форма випуску:** таблетки №30 та капсули №30 в блистерах, упаковані в картонну коробку.

# Фармакотерапія остеопорозу в жінок після менопаузи (клінічні настанови ESE, 2019)

Після менопаузи остеопоротичні переломи трапляються в кожній другій жінки, а серед жінок, які перенесли перелом, ризик іще вищий (National Osteoporosis Foundation, 2017; Gehlbach S. et al., 2012). Переломи спричиняють біль, обмеження руху та функції, страх падіння, що значно погіршує якість життя й підвищує смертність (Ioannidis G. et al., 2009; Hopkins R. et al., 2012). Водночас ефективні методи лікування доступні, хоча й не проводяться в багатьох жінок із дуже високим ризиком (Khosla S., Shane E., 2016).

У настановах Європейського товариства ендокринологів (ESE) проаналізовано сучасні аспекти лікування остеопорозу (ОП) у жінок після менопаузи (Eastell R. et al., 2019). Докази ґрунтуються на результатах двох систематичних оглядів. Перший включав 107 досліджень із загальною кількістю учасниць 193 987 (середній вік – 66 років, медіана спостереження – 28 міс). Метааналіз проводився шляхом прямого порівняння з плацебо й оцінки впливу препаратів на ризик переломів (РП) різної локалізації (рис. 1).

Другий огляд оцінював якість терапії з точки зору пацієнта. Більшість жінок однаково значущими вважали ефективність і побічні явища. На другому місці була зручність прийому препарату: краще сприймався пероральний спосіб, хоча за умови рідшого застосування віддавали перевагу ін'єкційному. Менш важливими чинниками були вартість і тривалість лікування. Страх перед раком молочної залози та небажання відновлення маткових кровотеч були поширеними причинами відмови від менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Кальцій (Ca) та вітамін D вважалися найбільш безпечними препаратами.

**Загальні заходи для підтримки здоров'я кісток.** Із метою зниження ризику в осіб з ОП необхідно постійно застосовувати всі можливі немедикаментозні підходи. Передусім це модифікація способу життя: припинення куріння й надмірного вживання алкоголю, запобігання падінням, вправи для зміцнення м'язів і тренування балансу, адекватне споживання кальцію та вітаміну D. Важливо лікувати коморбідність і мінімізувати негативний вплив лікарських засобів на стан кісток або на мінеральний обмін.

**Показання та принципи вибору фармакотерапії.** Метою фармакотерапії при зниженій мінеральній щільності кісткової тканини (МЩКТ) є зменшення РП. Є різні методи визначення потреби в терапії, як-от Т-критерій, шкала FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), калькулятори ОП Канадської асоціації радіологів і РП Інституту медичних досліджень Гарвана тощо. У більшості країн світу обчислюють 10-річний РП і формулюють показання до терапії на основі шкали FRAX (El-Hajj Fuleihan G. et al., 2017).

Багато дослідників указують, що перенесений за останні 2 роки перелом є надійнішим предиктором РП упродовж наступних 2 років, аніж перелом, перенесений понад 5 років тому, особливо якщо йдеться про хребці, кисть і плечову кістку (Roux C., Briot K., 2017; Johansson H. et al., 2017; Maravic M. et al., 2014). За результатами дослідження Horizon, терапію краще починати через 2 тиж після перелому (Lyles K. et al., 2007).

Отже, **фармакотерапію рекомендовано жінкам із високим РП, а також тим, які нещодавно перенесли перелом, оскільки користь перевищує ризик.** Для жінок із нижчим РП радять дотримуватися місцевих рекомендацій, адже показання до терапії, вартість і доступність препаратів (державне чи страхове покриття) значно варіюють у різних країнах.

Краще призначити один препарат, винятком є лише добавки Ca + вітамін D, котрі застосовують як допоміжну терапію. Для вибору оптимальної терапії слід ретельно оцінити баланс «користь/ризик», побічну дію та протипоказання до обраного препарату, а також особливості пацієнта – як специфічні клінічні фактори, так і побажання, від яких залежить прихильність до лікування.

**Моніторинг.** Для оцінки ефективності терапії рекомендовано визначити МЩКТ поперекового відділу хребта та стегнової кістки (загальну й у ділянці шийки) методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії кожні 2 роки. Альтернативним методом

моніторингу є сироваткові маркери резорбції – С-кінцевий телопептид (СТХ) для протирезорбційної терапії (ПП) і N-кінцевий пропептид проколагену 1 типу (PINP) для анаболічної терапії.

**Коли змінювати препарат?** Безумовно, побічні дії, переносимість і прихильність до лікування мають важливе значення. Однак абсолютним показанням є неефективність терапії, що визначається за такими критеріями: зниження МЩКТ у вказаних ділянках  $\geq 4\text{-}5\%$  упродовж 2 років терапії; виникнення під час терапії  $\geq 2$  переломів, особливо хребцевих. Важливо також виключити причини вторинного ОП – множинна мієлома, медикаментозні впливи (антиретровірусна терапія тенофовіром, високі дози тиреоїдних гормонів для лікування гіпотиреозу), що можуть бути справжньою причиною втрати МЩКТ. Після припинення терапії залишковий ефект мають лише бісфосфонати, тому при лікуванні цим класом препаратів можна робити перерву. При інших видах терапії набутий приріст МЩКТ швидко втрачається після відміни. Тому перерви в терапії недопустимі, а відміна препарату потребує призначення альтернативної терапії.

**Перехід від ППП до анаболічної терапії** рекомендовано в таких клінічних ситуаціях: рецидиви остеопоротичних переломів хребців; стабільно високий РП або випадки переломів, незважаючи на тривалу потужну ППП; виникнення остеонекрозу щелепи (ОНЩ) або атипичного перелому стегна (АПС).

ОНЩ – це рана на слизовій оболонці ротової порожнини з оголеною кісткою, котра не загоюється понад 8 тиж і може рецидивувати (Marx R., 2003). Частота цього ускладнення при застосуванні бісфосфонатів становить 0,001-0,01% (ризик дозозалежний), а при терапії тривалістю  $>4$  роки сягає 0,21% (Lo J. et al., 2010; Khan A. et al., 2015). Підвищують ризик ОНЩ рак, цитотоксична, променева або антиангіогенна терапія, екстракція зуба (Van den Wyngaert T. et al., 2011; Schwartz H., 2015).

АПС – перелом тіла стегнової кістки внаслідок незначної травми, що проявляється болем у стегні чи в паху під час або після активності, пов'язаної з перенесенням ваги тіла, та має специфічні радіологічні ознаки, запропоновані Американським товариством із вивчення кісткової тканини та мінерального обміну – ASBMR (Shane E. et al., 2014). Найчастіше АПС пов'язують із бісфосфонатами, хоча описані випадки й при терапії деносунабом, ромосунабом. Частота АПС становить 3-5 випадків на 1000 переломів стегна (LeBlanc E. et al., 2017). Чітко доведено зв'язок із тривалістю ППП –  $3/20/50 \times 100$  тис. пацієнто-років у разі

Категорія ризику	Попередні переломи стегна або хребта	Т-критерій МЩКТ у вказаних ділянках	10-річний РП	
			стегна	загальний
Низький	Ні	$>-1,0$	$<3\%$	$<20\%$
Помірний	Ні	$>-2,5$	$<3\%$	$<20\%$
Високий	Так	$\leq -2,5$	$\geq 3\%$	$\geq 20\%$
Дуже високий	Множинні хребта	$\leq -2,5$	$\geq 3\%$	$\geq 20\%$

терапії впродовж 2/5/8 років відповідно (Dell R. et al., 2012). Проте користь від ППП значно вища: 3-річне лікування бісфосфонатами 1000 жінок з ОП зумовлює 0,08 АПС, але дозволяє уникнути 100 переломів, зокрема 11 переломів стегна (Black D., Rosen C., 2016).

Зважаючи на все сказане, у настановах запропоновано алгоритм фармакотерапії (рис. 2), який ґрунтується на принципі «лікування до цільової МЩКТ». Визначення РП проводять шляхом вимірювання МЩКТ і внесення показників у Fracture Risk Assessment Tool, що дає можливість отримати одну з чотирьох категорій РП (табл. 1).

## Огляд різних класів: докази, баланс «користь/ризик», погляд пацієнтів

Основні класи препаратів для запобігання переломам у жінок із високим РП наведено в табл. 2.

**Бісфосфонати.** Доступні три препарати для перорального застосування – алендронат (70 мг щотижня), ібандронат (150 мг щомісяця), ризедронат (35 мг щотижня/75 мг щомісяця) та два препарати для внутрішньовенного (в/в) – золедроновна кислота (5 мг 1 раз на рік) та ібандронат (3 мг шоквартально).

При терапії до 5 років алендронат знижує РП хребта на 44%, стегна – на 40%, нехребцевих переломів – на 17%; ризедронат – на 36, 26 і 20% відповідно; золедроновна кислота – на 56, 42 та 18% відповідно; ібандронат – лише РП хребців на 31% (рис. 1). Дослідження HORIZON Recurrent Fracture Trial виявило зниження РП на 35% і смертності на 28% під впливом золедроновної кислоти (Lyles K. et al., 2007), хоча інші дослідження не довели її здатності знижувати смертність.

У дослідженні FLEX (Fracture Intervention Trial Long-term Extension) порівнювали вплив тривалої терапії алендронатом із короткочасною з подальшою заміною на плацебо. Через 5 років у групі плацебо виявлено збільшення маркерів резорбції та втрату початкового приросту МЩКТ на 50-75%. Серед пацієнтів, які продовжували лікування, РП хребців був значно нижчим. У рандомізованому контрольованому дослідженні TRIO (Tablets, Rings, Injectables as Options for Women) жінок із ОП рандомізували до прийому алендронату, ризедронату або ібандронату впродовж 2 років із наступною 2-річною перервою. Показники МЩКТ істотно не відрізнялися

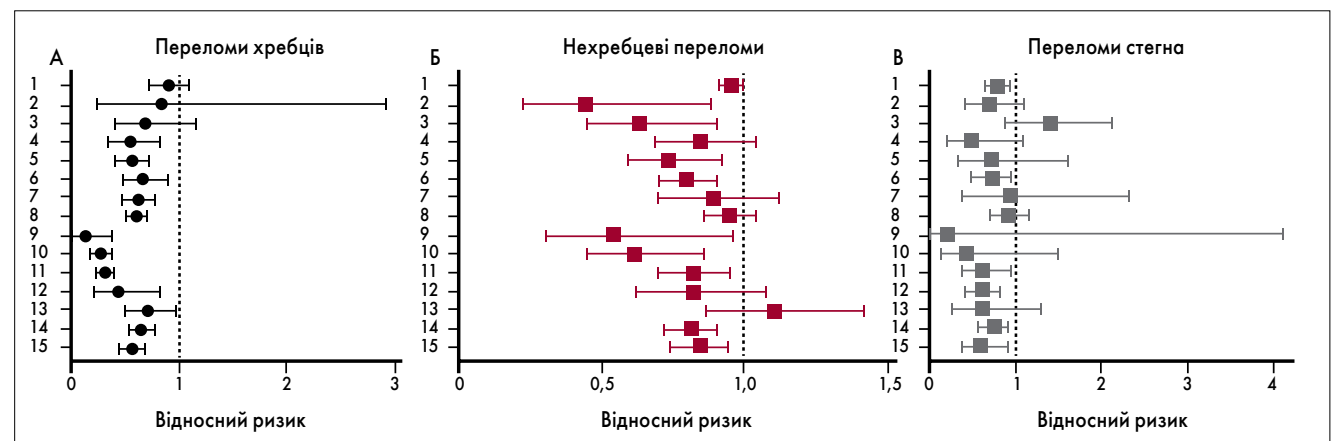


Рис. 1. Відносний ризик (95% довірчий інтервал) переломів при різних методах лікування постменопаузального ОП у порівнянні з плацебо

Примітки: 1 – кальцій + вітамін D; 2 – вітамін D; 3 – кальцій; 4 – кальцитонін; 5 – тиболон; 6 – гормональна терапія; 7 – базедоксифен; 8 – ралоксифен; 9 – абалопаратид; 10 – терипаратид; 11 – деносунаб; 12 – золедроновна кислота; 13 – ібандронат; 14 – ризедронат; 15 – алендронат.

Продовження на стор. 32.

# Фармакотерапія остеопорозу в жінок після менопаузи (клінічні настанови ESE, 2019)

Продовження. Початок на стор. 31.

Клас	Препарати	Зауваження
Бісфосфонати	Алендронат, ризедронат, золедроновна кислота, ібандронат	Ібандронат рекомендовано тільки для хребцевих переломів. Тривалість перерви може бути індивідуалізована (>5 або <5 років) за показниками МЩКТ і РП
Моноклональні антитіла	Деносумаб	Альтернатива бісфосфонатам. Впливає на ремоделювання кістки, дія припиняється при перерві >6 міс
Анаболічна терапія (аналог паратгормона)	Терипаратид, абалопаратид	Показані пацієнтам із дуже високим РП (тяжкі/множинні переломи хребців). Для підтримки ефекту рекомендовано подальшу терапію препаратами інших класів
Селективні модулятори естрогенових рецепторів	Ралоксифен, базедоксифен	Рекомендовано для зменшення РП хребта пацієнтам із низьким ризиком тромбозу глибоких вен, із вазомоторними/додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без раку молочної залози, попереднього інфаркту міокарда, інсульту чи високого ризику серцево-судинного захворювання
МГТ і тиболон	Естрогени за умови гістеректомії	Рекомендовано жінкам віком <60 років або <10 років від настання менопаузи, яким не підходять бісфосфонати чи деносумаб, із низьким ризиком тромбозу глибоких вен, із вазомоторними/додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без раку молочної залози, попереднього інфаркту міокарда, інсульту чи високого ризику серцево-судинного захворювання
	Тиболон	
Інші препарати	Кальцитонін (назальний спрей)	Можна призначити лише жінкам, які не толерують або яким не показані препарати інших класів
	Ca + вітамін D	Як доповнення до терапії ОП або для запобігання переломам стегна, коли жінка не толерує препарати інших класів



Рис. 2. Алгоритм диференційного призначення фармакотерапії жінкам після менопаузи

між групами ані наприкінці лікування, ані після його припинення (Paggiosi M. et al., 2014; Naylor K. et al., 2016).

**Перерва в терапії.** Робоча група ASBMR запропонувала робити перерву пацієнтам, які не належать до групи високого РП, через 5 років при пероральному й через 3 роки при внутрішньовенному застосуванні бісфосфонатів, що знижує ризик виникнення АПС, істотно не підвищуючи ризику остеопоротичних переломів (Adler R. et al., 2016). Пацієнтам, які попри тривалу терапію залишаються в групі високого РП, доцільно змінити клас препаратів (рис. 2). Під час перерви рекомендовано проводити моніторинг. За умови значного зниження МЩКТ або підвищення маркерів резорбції потрібно достроково відновити терапію.

При пероральному застосуванні можливе подразнення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, але дотримання рекомендованого дозування мінімізує ризик навіть у пацієнтів із хворобами стравоходу (Barrigone P. et al., 2019). При внутрішньовенному застосуванні золедроновної кислоти в кожного четвертого пацієнта після першого введення виникають прояви реакції гострої фази, що нагадують застуду (пірексія, міалгія), і тривають 1-7 днів. Їх тяжкість знижується під впливом ацетамінофену або ібупрофену. Золедроновна кислота може помірно підвищувати ризик фібриляції передсердь (Kim D. et al., 2015).

Для уникнення нефротоксичності ібандронат і ризедронат можна призначити тільки пацієнтам

із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а золедронову кислоту й алендронат – >35 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. За цих умов, а також у разі доброї гідратації та тривалості інфузії >15 хв не було проявів дисфункції нирок при введенні золедроновної кислоти внутрішньовенно, хоча такий режим вважається найбільш ризикованим (Miller P., 2012).

Прихильність до тривалої пероральної терапії бісфосфонатами досить низька: 1-річного курсу дотримуються <30% пацієнтів (Durden E. et al., 2017). У цих випадках доцільно призначити золедронову кислоту або деносумаб.

**Деносумаб** – моноклональне антитіло з потужною протирезорбційною дією, що використовується в дозі 60 мг підшкірно кожні 6 міс. Порівняно з плацебо знижує РП хребців на 68%, стегна – на 39%, нехребцевих переломів – на 19% (рис. 1). Вплив деносумабу вивчали в дослідженні FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) тривалістю 3 роки. У FREEDOM Extension терапію продовжували ще 7 років; щорічна частота переломів в обох дослідженнях істотно не відрізнялася, що підтверджує здатність деносумабу стабільно знижувати РП упродовж 10 років (Bone H. et al., 2017). Даних про довше застосування препарату немає.

Після відміни деносумабу набутий приріст МЩКТ швидко втрачається. Сироваткові рівні CTX і PINP

перевищують початкові значення вже через 3-6 міс, а показники МЩКТ повертаються до початкових значень через 18-24 міс (Bone H. et al., 2011; Miller P. et al., 2011). Є також дані про збільшення частоти переломів хребців (Lamy O. et al., 2017; Tsourdi E. et al., 2017). У разі призначення бісфосфонатів після деносумабу набутий приріст МЩКТ зберігається (Reid I. et al., 2017; Horne A. et al., 2018). Тому перерви між введенням деносумабу не мають перевищувати 6 міс, а після відміни слід призначити інший вид терапії.

Деносумаб можна призначити при ШКФ ≤35 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але при 15-29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> він істотно впливає на РП (Jamal S. et al., 2011).

У 0,05% випадків можлива гіпокальціємія (рівень сироваткового кальцію <1,88 ммоль/л), а у групах ризику (хронічна хвороба нирок, мальабсорбція, дефіцит вітаміну D, високі показники маркерів резорбції) її частота сягає 14-25% (European Medicines Agency, 2019; Huynh A. et al., 2016; Ishikawa K. et al., 2016). Це потребує моніторингу вмісту кальцію, магнію та фосфору в сироватці крові перед кожним введенням і впродовж 14 днів після ін'єкції, адекватного споживання кальцію та вітаміну D й інформування пацієнта про ризик і симптоми гіпокальціємії.

Інші можливі побічні дії: інфекції, запалення, злоякісні пухлини, ОНЩ та АПС. У дослідженнях FREEDOM і FREEDOM Extension статистично значущого збільшення ризику цих ускладнень не виявлено (Cummings S. et al., 2009; Bone H. et al., 2013; Parapoulos S. et al., 2015). Метааналіз, який включав 11 досліджень і оцінював безпеку деносумабу порівняно з плацебо, виявив лише підвищення ризику інфекцій (відносний ризик 1,23; 95% довірчий інтервал 1,00-1,52; p=0,05), але різниця в частоті серйозних/смертельних інфекцій не досягала рівня статистичної значущості (Zhou Z. et al., 2014).

Загалом показники небажаних ефектів у разі терапії деносумабом є низькими, а його користь у запобіганні переломам значна, оскільки препарат є простим у застосуванні та швидко діє, знижуючи резорбцію кістки вже протягом першого тижня після введення (McClung M. et al., 2006). Пацієнти більш прихильні до ін'єкцій деносумабу, ніж до пероральної терапії бісфосфонатами (Cairolì E. et al., 2015; Kendler D. et al., 2011, 2014).

**Анаболічні препарати** посилюють формування кісткової тканини. Сьогодні на ринку є два ліцензовані пептиди – терипаратид (синтетичний поліпептид, який містить амінокислотну послідовність 1-34 людського паратгормона) й абалопаратид (синтетичний аналог білка, спорідненого з паратгормоном); триває тестування ромосозумабу.

У ході порівняння терипаратиду й абалопаратиду з плацебо виявлено зниження РП хребців на 74 та 87%, нехребцевих переломів – на 39 і 46% відповідно (рис. 1). За результатами дослідження VERO (Vertebral Fracture Treatment Comparisons in Osteoporotic Women), терипаратид ефективніше, аніж ризедронат, знижує РП у жінок із дуже високим ризиком (Kendler D. et al., 2018). У порівнянні з препаратами інших класів доказова база щодо зменшення РП для них більш обмежена як за кількістю досліджень, так і за кількістю учасників.

Виникнення остеосаркоми в шурів, які тривало отримували терипаратид/абалопаратид, призвело до обмеження терапії до 24 міс, хоча з моменту введення терипаратиду було лише одне повідомлення про остеосаркому, а приймали препарат понад 1 млн пацієнтів (Black D., Rosen C., 2016).

При застосуванні терипаратиду в дозі 20 мг можливі запаморочення й судоми ніг (Neer R. et al., 2001). Прояви побічної дії абалопаратиду, що були причиною припинення дослідження, включали нудоту, постуральну гіпотензію, запаморочення, головний біль і серцебиття (Miller P. et al., 2016). Обидва препарати можуть спричинити гіперкальціємію, що потребує контролю рівня кальцію крові. Після відміни більшість позитивних ефектів на МЩКТ зникають протягом 1 року (Black D. et al., 2005; Keaveny T. et al., 2008). Наступне призначення ПРП може підтримати чи навіть дещо посилити приріст МЩКТ (Cosman F. et al., 2017; Leder V. et al., 2019). З огляду на це після курсу анаболічної терапії до 2 років рекомендовано призначити бісфосфонати, ралоксифен, деносумаб або МГТ. Незважаючи на ефективність ці препарати мають два важливі обмеження: значно вищу вартість порівняно з іншими видами терапії та потребу щоденного ін'єкційного введення, що може знижувати прихильність до терапії.

**Селективні модулятори естрогенових рецепторів.** У порівнянні з плацебо ралоксифен і базедоксифен знижують

РП хребців на 40 і 39% відповідно, але не впливають на РП іншої локалізації (рис. 1). Позитивний вплив ралоксифену в дозі 60 мг/добу на переломи хребців виявлено у жінок із показниками Т-критерію  $\leq -2,5$  з або без попередніх переломів хребців (Ettinger V. et al., 1999). Ефект ралоксифену на МЩКТ менш виражений, ніж у МГТ (Reid I. et al., 2004). Ефект 3-річної терапії базедоксифеном у дозі 20-40 мг/добу на РП хребців такий самий, як і ралоксифену в дозі 60 мг/добу (Silverman S. et al., 2008).

Можливі побічні ефекти: венозна тромбоемболія (ВТЕ), припливи та судоми ніг (Crandall C. et al., 2014). Ризик ВТЕ такий самий, як і при застосуванні МГТ. Тому в разі хвороби або стану, що призводить до тривалої іммобілізації, терапію слід негайно відмінити, її відновлення можливе лише після цілковитого відновлення мобільності (Electronic Medicines Compendium, 2019). Припливи жару й судоми ніг переважно спостерігаються в перші 6 міс, про що треба інформувати пацієнтів, щоб заохотити їх продовжувати терапію. Ралоксифен добре підходить молодим жінкам з ОП і вазомоторними симптомами, оскільки немає даних про довгострокову шкоду, зокрема АПС. Додатковою перевагою є зменшення частоти естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози під час терапії та впродовж 5 років після відміни (Cuzick J. et al., 2013).

**МГТ і тиболон** рекомендовані лише жінкам із певними клінічними характеристиками (табл. 2). Порівняно з плацебо МГТ знижує РП хребців на 34%, стегна – на 29%, нехребцевих переломів – на 21%; тиболон знижує РП хребців на 44%, нехребцевих переломів – на 27% без істотного впливу на РП стегна (рис. 1). Більшість доказів для МГТ базується на результатах клінічних випробувань, що переважно включали жінок із низьким РП, тоді як докази для тиболону ґрунтуються й на групах високого РП.

При застосуванні МГТ можливі такі побічні дії: ВТЕ, інсульт, інфаркт міокарда, рак молочної залози, ендометріоз яєчників, деменція, хвороби жовчного міхура, нетримання сечі (Santen R. et al., 2010). Доведено, що їх ризик зникає після припинення терапії; ризик при

монотерапії естрогеном нижчий, ніж при комбінації естроген/прогестерон (Manson J. et al., 2013). Ризик ВТЕ нижчий при трансдермальному застосуванні естрогенів порівняно з пероральним (Mohammed K. et al., 2015). Застосування тиболону підвищує ризик інсульту, вагінальних виділень або кровотеч.

Користь від МГТ полягає в полегшенні симптомів менопаузи, зменшенні ризику діабету й раку товстої кишки. Тиболон усуває симптоми менопаузи, зменшує ризик падінь, раку товстої кишки та молочної залози (Cummings S. et al., 2008). Утім у дослідженні LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone) ризик раку молочної залози зменшився, тоді як у дослідженні LIBERATE (Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints) збільшилася частота рецидивів в осіб із раком молочної залози в анамнезі (Kenemans P. et al., 2009).

Настанови рекомендують індивідуальну оцінку переваг і ризиків цих препаратів. Ризик залежить від тривалості лікування, віку та стану здоров'я жінки. Тому цей клас доцільно призначати жінкам віком  $<60$  років або  $<10$  років від початку менопаузи (Stuenkel C. et al., 2015). Після припинення терапії рекомендовано застосовувати альтернативні методи лікування.

**Кальцитонін (назальний спрей).** Порівняно з плацебо кальцитонін знижує РП хребців на 46% (рис. 1). Єдиним дослідженням, яке довело його здатність зменшувати РП хребців, було PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures), причому це стосувалося лише дози 200 МО/добу (Chesnut C. et al., 2000).

Нещодавні дослідження й метааналіз поставили під сумнів довготривалу безпеку кальцитоніну внаслідок підвищення ризику злоякісних пухлин (рак передміхурової залози та печінки), хоча патофізіологічні механізми незрозумілі (Overman R. et al., 2013; Sun L. et al., 2014). З огляду на це препарат вилучено з ринку Канади та заборонено Європейським агентством із лікарських засобів.

**Кальцій і вітамін D.** Порівняно із плацебо кальцій і вітамін D знижують ризик лише нехребцевих переломів на 37 і 56% відповідно; їх комбінація

знижує РП стегна на 19%, нехребцевих переломів – на 5% (рис. 1). Докази щодо ефективності Ca + вітамін D у запобіганні переломам стегна мають певні застереження. Так, максимальне зниження ризику на 33% спостерігалось в осіб віком  $>70$  років, які перебували в будинку престарілих. Середні показники 25-гідроксивітаміну D у них були  $<16$  нг/мл. Адекватне вживання Ca + вітамін D зумовило зниження середніх рівнів паратгормона та зменшення РП (Charau M. et al., 1992, 1994, 2002). Це пояснює, чому в жодному іншому дослідженні не було подібного зменшення РП стегна під впливом Ca + вітамін D. Найбільшим дослідженням, яке продемонструвало зниження РП під впливом Ca + вітамін D, було Women's Health Initiative. Проте учасниць рандомізували також до МГТ або плацебо (Jackson R. et al., 2006). Насправді суттєве зниження РП стегна було лише в тих жінок, які отримували Ca (1000 мг/добу) + вітамін D (400 МО/добу) у комбінації з МГТ – 42% порівняно з Ca + вітамін D без МГТ. Однак добова доза споживання Ca в цьому дослідженні (дієта + добавки) становила  $\approx 2100$  мг, що збільшило утворення ниркових каменів на 17% (Jackson R. et al., 2006). Застосування вітаміну D у дозах до 4000 МО/добу може спричинити гіперкальціємію (Radford L. et al., 2014).

Настанови віддають перевагу дієтичному споживанню кальцію, хоча в літніх людей цього часто важко досягнути. Для зменшення ризику ниркових каменів споживання кальцію у вигляді добавок не має перевищувати 1000 мг/добу. Дозу вітаміну D в осіб із ОП рекомендовано підбирати індивідуально, щоб забезпечити рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D  $>20$  нг/мл (50 нмоль/л); здебільшого це доза 1000 МО/добу. Добавки Ca + вітамін D розглядають як додаткову терапію ОП.

**Отже, настанови ESE 2019 року ґрунтовно підсумовують усі наявні докази щодо лікування остеопорозу в жінок після менопаузи та пропонують зручний і простий алгоритм вибору терапії.**

Підготувала **Ольга Королюк**



## АНОНС

II Міжнародний конгрес

### Раціональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!



RESISTANCE

15-16 листопада, м. Київ



Захід проводитиметься у рамках Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків.

Детальна інформація на сайті: <http://antibiotic-congress.com>

#### Контактна інформація

Ірина Хоменко

тел.: (098) 613 33 01

E-mail: [Homenko.medexpert@gmail.com](mailto:Homenko.medexpert@gmail.com)

[www.med-expert.com.ua](http://www.med-expert.com.ua)

+

V МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
З АНЕСТЕЗИОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Autumn Meeting in Odessa

**19 - 21**  
листопада  
ОДЕСА

Подія, яка говорить сама за себе і з року в рік збирає багатьох лікарів. І цього разу медична освітня платформа MedVoice спільно з Одеським національним медичним університетом планують зробити її особливою.

Ми запросили легенд світу медицини, таких як: Костянтин Лебединський, Єфим Шифман, Фаб'єн Паньєз, Михайло Дубілет, Олександр Злотник та інші.

#### Програма конференції включає в себе:

- Курс лекцій СЕЕА № 5 «Неврологія, регіонарна анестезія і терапія болю»
- Практичні курси «Важка інтубація і проблемні дихальні шляхи» і «Регіонарні методи знеболювання»
- Дводенний семінар «Сучасні технології в неонатології - 2019»

#### 6 причин взяти участь у конференції

<p><b>ПРОФЕСІЙНА ЗУСТРІЧ</b></p> <p>Лідери думок, практикуючі лікарі, інтерни, студенти, провідні медичні компанії</p>	<p><b>ШИРОКА ПРОГРАМА</b></p> <p>100+ доповідей, 500+ учасників, 2 практичних курси, курс лекцій СЕЕА, семінар з неонатології</p>	<p><b>ІНТЕРНАЦІОНАЛЬНА ЗУСТРІЧ</b></p> <p>Лектори з різних країн світу на одному майданчику</p>	<p><b>ОНЛАЙН-УЧАСТЬ ТА ВІДЕОЗАПИСИ</b></p> <p>Ви можете взяти участь не виходячи з дому</p>	<p><b>СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА</b></p> <p>Візьмось вигідно - отримуйте до 80 балів по системі БІР</p>	<p><b>ВИХІДНІ В ОДЕСІ</b></p> <p>Культурна програма і тоwarzysька вечеря</p>
--	---	---	---	--	--

Реєстрація вже почалась!

[medvoice.net](http://medvoice.net)

Координатори:

Павло Тарабрін  
+38 093 448 18 28

Олександр Свистунов  
+38 063 742 3719





## Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

А.Ю. Лиманська, к. мед. н., провідний науковий співробітник, Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

# Задишка як патологічний симптом у жінок репродуктивного віку та у вагітних: особливості клініки й диференційної діагностики

**Задишка – одна з основних причин, що спонукають хворого звертатися до лікаря. За даними Американської торакальної асоціації (ATS), щороку майже 17 млн пацієнтів звертаються до лікарів із приводу задишки.**

Сучасне визначення задишки – це суб'єктивне, різноманітне за характером та інтенсивністю відчуття дихального дискомфорту, що може супроводжуватися об'єктивними порушеннями дихання (рекомендації ATS). Задишка може супроводжуватися гіпер- і гіповентиляцією, тахі- і брадіпное, гіпер- і гіпопное, вона буває суб'єктивною, об'єктивною або суб'єктивною й об'єктивною одночасно. Прискорене дихання (тахіпное, або поліпное) переростає в задишку (диспное), коли воно не задовольняє потреби організму в кисні.

Для клініциста важливо виключити життєзагрозливі стани в пацієнтів зі скаргами на задишку (інфаркт міокарда, тяжкий напад бронхіальної астми, тромбоемболія легеневої артерії).

«Червоними прапорами» у клініці жінок зі скаргами на задишку є: тахікардія, ціаноз, гіпотонія, тахіпное, стридор, участь допоміжної мускулатури в диханні, що свідчить про тяжкість стану і вимагає негайної допомоги.

Клінічно прийнято розрізняти інспіраторну задишку, тобто утруднення вдиху, та експіраторну – утруднення видиху. Однак чітко розмежування цих станів не завжди можливе, і часто задишка має змішаний характер.

### Причини задишки залежно від механізму виникнення

- Існують наступні причини виникнення задишки.
- Зменшення надходження кисню до тканин:*
- порушення газообміну (гіпоксемія або гіперкапінія при дихальній недостатності);
  - зменшення хвилинного об'єму крові, або серцевого викиду (шок, серцева недостатність);
  - анемія;
  - порушення зв'язування гемоглобіну з киснем при отруєннях (чадним газом і такими, що викликають метгемоглобінемію);
  - зменшення використання кисню тканинами (отруєння, зокрема ціанідами);
- Активізація дихального центру для досягнення достатньої вентиляції та гіпервентиляція при наступних станах:*

- підвищення опору дихальних шляхів (бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легень – ХОЗЛ)
- інтерстиціальні зміни та зміни у легневих альвеолах – застійна серцева недостатність і набряк легень, пневмонія, дисемінований туберкульоз легень, інтерстиціальні захворювання легень;
- захворювання плеври; деформації грудної клітини;
- тромбоемболія легеневої артерії;
- метаболічний ацидоз (лактатацидоз, діабетичний, нирковий тощо);
- слабкість дихальних м'язів (міопатії) та порушення нервової (синдром Гієна – Барре) або нерво-м'язової провідності (міастенічний криз);
- активація дихального центру ендogenousними (печінкові, уремичні) та екзогенними (саліцилати) токсинами;
- гіпертиреоз, біль, тривога, важке фізичне навантаження у здорових осіб.

### Диференційна діагностика причин задишки

Важливо з'ясувати у пацієнтки, що для неї важче – вдихати чи видихати. Експіраторна задишка переважно спостерігається при порушеннях бронхіальної прохідності, інспіраторна – при серцевій недостатності (обмеження кровообігу стимулює дихальний центр і призводить до тахіпное).



А.Ю. Лиманська



Ю.В. Давидова

Задишка при захворюваннях легень має деякі особливості диференційної діагностики. У клінічній практиці задишка частіше зустрічається при захворюваннях із обструктивним компонентом порушення функції зовнішнього дихання: це зумовлено збільшенням опору потоку повітря при видиху через спазм гладкої мускулатури, набряк стінки бронхів, наявність в'язкого секрету. Рестриктивний характер порушень проявляється зменшенням податливості легень у результаті їх інфільтрації, набряку або фіброзу. Діагностувати виражений бронхообструктивний синдром зазвичай не складно, оскільки мають місце

Диференційна діагностика причин задишки залежно від часу її виникнення та супутніх симптомів	
Час виникнення	Захворювання
Задишка, що з'являється раптово, часто супроводжується сильним болем у грудній клітці	Пневмоторакс; тромбоемболія легеневої артерії; аспірація стороннього тіла; інфаркт міокарда; астма (попередні напади в анамнезі)
Задишка, що посилюється від кількох хвилин до кількох годин, часто супроводжується свистінням при диханні	Гостра лівошлуночкова недостатність (наприклад, при гострому інфаркті міокарда)
Задишка, що розвивається протягом кількох годин або днів, часто супроводжується лихоманкою та кашлем із мокротинням	Пневмонія; гострий бронхіт

типовий анамнез і характерна аускультативна картина (розсіяні сухі хрипи, які здебільшого вислуховуються при видиху). Поєднана обструктивно-рестриктивна патологія може супроводжуватися нечіткою аускультативною картиною. Визначальним моментом для діагностики типу порушення дихання є дослідження функції зовнішнього дихання (спірографія).

Задишка при захворюваннях серця відноситься до основних проявів як систолічної, так і діастолічної лівошлуночкової недостатності. Задишка, викликана серцевою недостатністю, посилюється в умовах фізичного навантаження (але при тяжкій декомпенсації присутня і у спокої), а також у положенні лежачи, провокуючи «серцеву астму». Декомпенсована лівошлуночкова недостатність характеризується ознаками венозної гіперволемії (наявність вологих хрипів у легенях, плеврального випоту, випинання вен шиї, набряків). Набряк стінки бронхів, який виникає внаслідок декомпенсації серцевої недостатності, викликає розвиток бронхообструктивного синдрому з типовими клінічними ознаками (сухі хрипи, порушення функції зовнішнього дихання за змішаним типом). Відома з анамнезу патологія серця й ознаки перевантаження об'ємом дозволяють визначити в якості причини задишки серцеву недостатність достатньо легко.

Задишка при хронічній легеневої патології характеризується посиленням при навантаженні, а також відсутністю зв'язку між задишкою та положенням тіла. Виняток становлять ортопноє в пацієнтів при тяжкому загостренні ХОЗЛ і бронхіальної астми, платіпноє (прогресування задишки у вертикальному положенні) за наявності у пацієнта внутрішньолегеневих шунтів зі скиданням крові справа наліво, або ж унаслідок вади серця – відкритого овального вікна.

Доволі складною є діагностика серцевої недостатності як причини задишки за відсутності ознак перевантаження рідиною, що особливо часто спостерігається при діастолічній серцевій недостатності. У такому випадку може бути застосовано визначення рівня «мозкового» натрійуретичного пептиду (NT-pro BNP) у крові. При перевантаженні міокарда шлуночків об'ємом або тиском його концентрація у крові пропорційно зростає. Рівень NT-pro BNP >300 пг/мл свідчить про серцеву причину задишки, а рівень цього показника <125 пг/мл – про її виключення. При цьому слід пам'ятати, що підвищення рівня NT-pro BNP можливе і при підвищенні тиску у правих камерах серця, тобто при легеневої гіпертензії, хронічному легеневому серці, тромбоемболії легеневої артерії.

Важливим є взаємозв'язок задишки з фізичним навантаженням. При захворюваннях серця, судинної та дихальної систем задишка виникає або посилюється при навантаженні. Епізодичне, не пов'язане з навантаженням відчуття нестачі повітря (неповного вдиху), зустрічається у пацієнтів із тривожно-депресивними станами, вегетативною дистонією і гіпервентиляцією. Виникнення задишки у спокої, при розмові, нетривалому підйомі по сходах, під час пішої прогулянки по рівній поверхні визначає тяжкість дихальної або серцевої недостатності. Задишка вночі може виникати при бронхіальній астмі, а у хворих із серцево-судинними захворюваннями свідчить про погіршення стану та розвиток серцевої астми.

При серцевій і дихальній недостатності задишка зменшується в положенні сидячи, при тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) її характер не залежить від положення тіла, а в жінок із нейроциркуляторною астенією задишка зменшується при фізичному навантаженні.

Однією з причин виникнення коротких нападів задишки можуть бути порушення серцевого ритму, наприклад часта шлуночкова екстрасистоля, особливо по типу бігемінії або тригемінії, при брадикардії та пароксизмах фібриляції передсердь. Порушення ритму не завжди виявляються при реєстрації стандартної ЕКГ. Може знадобитися добуве моніторування ЕКГ за Холтером або подвійне (біфункціональне) холтеровське дослідження для уточнення характеру порушень ритму та їх відповідності симптомам за часом.

Також причиною нетривалих епізодів задишки може бути легенева артеріальна гіпертензія (первинна, у рамках системних захворювань сполучної тканини, хвороби Аерза), для якої характерні «кризи» – підвищення тиску в легневих судинах із задишкою. Також задишка може бути проявом декомпенсації тяжких уроджених вад серця.

Задишка при помірних навантаженнях досить часто зустрічається при анемії та тиреотоксикозі, при станах із високим серцевим викидом. Вираженість такої задишки залежить від вихідного стану серцево-судинної системи.

Задишка і тахіпноє, навіть у спокої, супроводжують метаболічний ацидоз будь-якого генезу. У клінічній практиці найчастіше це діабетичний кетоацидоз, ацидоз при нирковій недостатності (у тому числі ацидоз із гіперкаліємією у хворих із діабетичною нефропатією і помірним зниженням фільтрації при терапії спіронолактоном), а також ацидоз при отруєннях саліцилатами й антифризом.

Слід зазначити, що підвищення концентрації прогестерону, характерне для третього триместру вагітності, також сприяє розвитку задишки при невеликих навантаженнях.

До виникнення задишки при навантаженнях також призводять захворювання, що викликають позалегенові рестриктивні порушення, зокрема виражений кифосколиоз, плевральний випіт, значне потовщення плеври й патологію діафрагми.

Нарешті, задишка в рамках гіпервентиляційного синдрому є проявом тривожних розладів і цілої низки неврозів та неврозоподібних станів, при яких клінічні прояви можуть бути виражені досить сильно.

Під час огляду пацієнтки, яка скаржиться на задишку, важливо оцінити наступні симптоми.

- Наявність фебрильної температури, що свідчить про можливість інфекційної або онкопатології, субфебрильної – при аутоімунних захворюваннях, деяких видах раку та ТЕЛА.
- Зміна кольору шкіри (ціаноз – ознака серйозної патології серця та легень; блідий колір шкіри і видимих слизових оболонок – анемія; вишневий колір – отруєння чадним газом).
- Гіпергідроз (як одна з ознак, що супроводжують різноманітну інфекційну патологію або інфаркт міокарда).
- Виявлення змін нігтьових фаланг та пальців рук – симптомів «годинних стекол» і «барабаних паличок» свідчить про наявність хронічного захворювання легень, часто виявляються при формуванні бронхоектазів, легеневої гіпертензії первинної та при тяжких уроджених вадах серця «синього» типу.
- Статура пацієнта із задишкою та ХОЗЛ – частіше це огрядні люди з бочкоподібною грудною кліткою і ціанозом або, навпаки, дуже астеничні.
- Набряки ніг – це ознака серцевої недостатності; але односторонній набряк нижньої кінцівки підозрілий

щодо тромбозу глибоких вен ніг (може бути причиною ТЕЛА).

- Довгий видих через зімкнуті губи – характерна ознака емфіземи легень. Жорстке дихання й сухі розсіяні хрипи виявляються при бронхіальній обструкції, незв'язні хрипи нижче лопаток – при застійній серцевій недостатності. Фізикальні зміни при пневмонії характеризуються локальним вкороченням легеневого звуку, крепітацією або вологими дзвінками хрипами, жорстким або бронхіальним диханням. Бронхіальне дихання може вислуховуватися також при раку легень. При пневмотораксі в ділянці ураження виявляють тимпаніт, дихання різко ослаблене або не вислуховується. Тупий перкуторний звук спостерігається при випоті у плевральну порожнину.

- Чутні на відстані хрипи характерні для бронхіальної астми. Разом із тим клокотливе дихання виникає при гострій лівошлуночкової недостатності (набряк легень).

- Задишка поєднується з болем у грудній клітці при гострому інфаркті міокарда, ТЕЛА, спонтанному пневмотораксі, із продуктивним або непродуктивним кашлем (при ХОЗЛ, серцевій астмі, пневмонії), кровохарканням (при бронхоектазах, раку легень, туберкульозі легень, ТЕЛА), серцебиттям (при фібриляції передсердь), симетричними набряками (при серцевій, нирковій недостатності), непритомністю (при ТЕЛА, кардіогенному шоці).

#### Діагностичні заходи за наявності задишки

Насамперед під час бесіди з хворою лікар має визначити, як давно виникла задишка, що передувало погіршенню самопочуття; чи наявні хронічні захворювання, які можуть зумовити задишку; які ліки приймає пацієнтка.

Наступний етап – оцінка основних параметрів життєдіяльності (дихання, пульс, артеріальний тиск), суб'єктивне й об'єктивне обстеження (диференційна діагностика на основі часу виникнення та наявності супутніх симптомів):

- пульсоксиметрія й, за необхідності, газометрія (при виявленні гострої гіпоксемії – киснева терапія перед подальшою діагностикою); визначення рівня тропонінів, D-димера (у вагітних не є діагностичним маркером), креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ);
- загальний аналіз периферичної крові;
- рентгенографія грудної клітки;
- обстеження системи кровообігу (ЕКГ, ехокардіографія, УЗД вен, ангіо-КТ та ін.);
- за необхідності – обстеження дихальної системи (функціональні тести, КТ грудної клітки та ін.);
- електролітний склад крові, показники функції нирок, рівень глікемії, концентрація кетонів тіл та лактату (особливо у випадку ацидозу), показники функції печінки, патологічні гемоглобіни, неврологічне обстеження.

З огляду на вузьку спеціалізацію лікарів майже відсутні загальні підходи до оцінки стану пацієнтки. Різноманітна соматична патологія, у тому числі й серцево-судинна, може супроводжуватися однаковим симптомом – задишкою. А відсутність скарг із боку серцево-судинної системи у жінок не гарантує відсутності патології серця. Захисний вплив естрогенів у жінок репродуктивного віку не виключає виникнення ішемічної хвороби серця, яка у вагітної може проявлятися задишкою та болем за грудиною.

Список літератури знаходиться в редакції.



*Жінки різні – жіночі проблеми схожі*



## Залаїн

сертаконазолу нітрат

- ✳ **Сильна фунгіцидна дія**
- ✳ **Ефективний відносно *Candida alb.* та інших дріжджових грибів**
- ✳ **1 овуля для лікування вагінального кандидозу<sup>1</sup>**

## Бетадин<sup>®</sup>

Повідон-йод

- ✳ **Лікування гострих та хронічних вагінальних інфекцій, бактеріального вагінозу**
- ✳ **Профілактика інфекцій при діагностичних процедурах та хірургічних втручаннях<sup>2</sup>**



**ЗАЛАЇН овулі.** Р.П. №UA/1849/02/01. **Умови відпуску:** за рецептом. **Побічні реакції.** Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС. **БЕТАДИН супозиторії.** Р.П. №UA/6807/02/01. **Умови відпуску:** без рецепта. **Побічні реакції.** Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші. При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Залаїн.

<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин.

Контакти

представника виробника в Україні:  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



## Обнаружен новый штамм ВИЧ

Вирусологи из Университета Миссури (г. Канзас-Сити, США) совместно с медицинской компанией Abbott Laboratories обнаружили новый штамм ВИЧ – впервые с 2000 года.

«Abbott идентифицировала новый субтип вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), названный ВИЧ-1 группы М, субтип L. Результаты исследования, опубликованные в «Журнале синдромов приобретенного иммунодефицита (JAIDS)», демонстрируют, как секвенирование генома нового поколения может помочь исследователям оставаться на шаг впереди мутирующих вирусов и избегать новых пандемий», – сообщает пресс-служба компании.

С начала глобальной пандемии СПИД были инфицированы 75 млн человек. В настоящее время с ним живут 37,9 млн человек. Следует сохранять бдительность и отслеживать появление новых штаммов, чтобы удостовериться в эффективности тестирований и существующих методов терапии, убеждены исследователи. «В мире, который становится все более глобализованным, мы больше не можем думать, что вирусы локализованы на какой-то определенной территории, – отметила профессор кафедры краниофациальных наук Университета Миссури, один из авторов исследования, доктор медицинских наук Кэрол Макатур. – Это открытие напоминает нам, что для прекращения пандемии ВИЧ мы должны быть на шаг впереди этого постоянно меняющегося вируса и использовать последние достижения в области технологий и ресурсов для отслеживания его эволюции».

Данное исследование впервые с момента разработки в 2000 году руководства по принципам классификации новых штаммов ВИЧ подтверждает наличие нового субтипа ВИЧ группы М, который повлек за собой глобальную пандемию и который прослеживается в Конго, в странах Субсахарской Африки. Исследователи поясняют: чтобы определить, является ли необычный вирус новым субтипом ВИЧ, необходимо зафиксировать три независимых друг от друга случая. Первые два образца этого субтипа были обнаружены в Конго в 1980-х и 1990-х годах. Третий, полученный в 2001 году, было трудно секвенировать ввиду большого количества вирусов в образце и существующих на тот момент технологий.

«Выявление новых вирусов, таких как этот, похоже на поиск иголки в стоге сена, – отметила глава Международной программы Abbott по наблюдению и выявлению новых мутаций ВИЧ и вируса гепатита В, старший научный сотрудник компании, доктор медицинских наук Мэри Роджерс, которая является одним из авторов исследования. – Используя нашу новую технологию секвенирования нового поколения, мы вытаскиваем «иглу» с помощью магнита. Это научное открытие может помочь нам останавливать новые пандемии еще на стадии зарождения».

## Бариатрическая хирургия способствует снижению риска развития злокачественных новообразований кожи

Бариатрическая хирургия и вызываемая ею потеря веса обладают потенциалом значительного сокращения риска развития злокачественных новообразований кожи. К такому заключению пришли эксперты из Гетеборгского университета в Швеции. Результаты исследования опубликованы в JAMA Dermatology.

Были рассмотрены данные из 25 хирургических отделений и 480 центров первичной медицинской помощи в Швеции касательно 2007 пациентов, прошедших бариатрическую хирургию, и 2040 участников контрольной группы, которым было предложено традиционное лечение ожирения. В первой группе проводились такие виды хирургического вмешательства, как обходной желудочный анастомоз (266 пациентам), бандажирование желудка (376), вертикальная гастропластика (1365).

Средний возраст всех участников составил 47,9 года, доля женщин – 71%. Индекс массы тела на момент включения в исследование был >38 среди женщин и >34 у мужчин.

Эксперты установили, что через 2 года после хирургического вмешательства пациенты избавились в среднем от 28,7 кг лишнего веса, через 10 лет – от 21,1 кг, через 15 – от 21,6 кг по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе средний показатель веса не претерпел значительных изменений (прибавка в весе или его потеря не превышала 3 кг).

В ходе исследования было зарегистрировано небольшое количество случаев плоскоклеточной карциномы и меланомы. Однако обнаружилось статистически значимые различия между распространенностью этих онкозаболеваний среди участников двух групп. В контрольной группе зафиксировали 16 плоскоклеточных карцином, а в противоположной – 11. Аналогично кумулятивная частота возникновения меланомы также была выше у участников контрольной группы по сравнению с перенесшими бариатрическую хирургию (29 и 12 случаев соответственно).

Кроме того, при проведении совместного анализа распространенности плоскоклеточной карциномы и меланомы было установлено, что показатели заболеваемости в контрольной группе составили 1,2 на 1000 человеко-лет против 0,7 на 1000 человеко-лет среди участников, подвергшихся хирургическому вмешательству.

Исходя из полученных результатов исследователи предположили, что снижение заболеваемости раком кожи после бариатрической хирургии может быть связано с метаболическими и эндокринными изменениями, возникающими у пациентов после операции. Было отмечено, что потеря веса может способствовать более активному образу жизни и тем самым предотвратить риск развития онкозаболеваний, которые, в свою очередь, связаны с сидячим образом жизни. Однако эксперты признали, что требуются дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов.

## Стрессовые расстройства способны вызывать опасные для жизни инфекции

По данным экспертов из Каролинского института в Швеции, у людей с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) или другими, связанными со стрессом, нарушениями значительно увеличивается риск возникновения опасных для жизни инфекций, включая сепсис, эндокардит и менингит. Результаты исследования представлены в The BMJ.

Были рассмотрены данные 144 919 человек из Национального реестра пациентов Швеции, которым в 1987-2013 годах диагностировали связанные со стрессом расстройства, включая ПТСР, острую стрессовую реакцию, расстройства адаптации и другие стрессовые нарушения. Средний возраст участников составлял 37 лет, 38,3% из них – мужчины. У некоторых были выявлены случаи тяжелых инфекций, характеризующихся высокой летальностью (сепсис, эндокардит и менингит или другие инфекции центральной нервной системы и т.д.). Исследователи сравнили данные пациентов со стрессовыми нарушениями с данными 184 612 человек, которые были их родными братьями и сестрами, однако не страдали подобными расстройствами, а также с 1 449 190 участниками контрольной группы без такого диагноза. Средний период наблюдения составил 8 лет.

Согласно расчетам, частота возникновения угрожающих жизни инфекций на 1000 человеко-лет составила 2,9 случая у лиц с расстройствами, связанными со стрессом, 1,7 – у их родных без такого диагноза и 1,3 – в контрольной группе. По сравнению с группой родственников без стрессовых расстройств, у лиц с такими нарушениями наблюдался повышенный риск развития опасных для жизни инфекций (относительный риск (ОР) для любого расстройства, связанного со стрессом, составил 1,47, а для ПТСР – 1,92).

Ситуация обстоит аналогичным образом при сравнении участников контрольной группы и пациентов со стрессовыми расстройствами. При этом нарушения, вызванные стрессом, в наибольшей степени увеличили угрозу возникновения менингита (ОР=1,63) и эндокардита (ОР=1,57). Кроме того, постановка диагноза стрессового расстройства в более молодом возрасте и наличие сопутствующей психиатрической патологии (особенно расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ) привели к росту ОР, в то время как использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в первый год после постановки диагноза стрессового расстройства, наоборот, снижали данный показатель.

По мнению экспертов, полученные результаты свидетельствуют о том, что своевременное и эффективное медикаментозное вмешательство может помочь пациентам с тяжелыми стрессовыми расстройствами предотвратить риск потенциально опасных для жизни инфекций.

## CDC: вакцинация могла бы предотвратить около 92% случаев рака, вызванного ВПЧ

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в масштабах страны в 2012-2016 годах абсолютное большинство (около 92%) из примерно 34 800 онкозаболеваний, ежегодно вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ), можно было бы предотвратить с помощью иммунизации 9-валентной вакциной против ВПЧ. Показатели CDC за 2018 год свидетельствуют о том, что охват иммунизацией против ВПЧ в 50 штатах варьируется и ни один из них не достиг цели «Здоровые люди 2020» (Healthy People 2020), согласно которой 80% подростков в возрасте 13-15 лет должны пройти вакцинацию двумя или тремя дозами.

Помощник министра здравоохранения США д-р Бретт П. Джиуар отметил, что необходимо довести охват вакцинацией против ВПЧ до 80% подростков по всей стране.

Ключевые результаты исследования CDC:

- В течение 2012-2016 гг. ежегодно в среднем диагностировалось 34 800 онкологических заболеваний, связанных с ВПЧ.
- Наиболее распространенными видами злокачественных новообразований были рак шейки матки и ротоглотки.
- Число онкозаболеваний, связанных с ВПЧ, на которые нацелена вакцина, варьировалось в зависимости от штата (от 40 в Вайоминге до 3270 в Калифорнии).
- Практически во всех штатах доминировал рак ротоглотки, за исключением Техаса, где превалировал рак шейки матки.
- На Аляске, в Нью-Мексико, округе Колумбия и Нью-Йорке показатели частоты злокачественных новообразований ротоглотки и шейки матки, относящихся к ВПЧ, были одинаковыми.

CDC рекомендует вакцинацию против ВПЧ всем детям предподросткового возраста (11-12 лет), чтобы защитить их до того, как они подвергнутся воздействию вируса. Однако, согласно новым данным Национального опроса по иммунизации подростков в 2018 году (National Immunization Survey Teen), прогресс в увеличении показателей вакцинации против ВПЧ среди подростков 13-17 лет – незначительный. Так, уровень иммунизации среди мальчиков вырос на 4%, а среди девочек – менее чем на 1%. В целом лишь 51% всех подростков получили все рекомендуемые дозы вакцины против ВПЧ, что лишь на 2% превышает показатель 2017 года.

Вакцинация для взрослых предусматривает, что всем людям до 26 лет следует пройти иммунизацию против ВПЧ, если они не были привиты в более молодом возрасте. Вакцинация не рекомендуется людям старше 26 лет. Некоторые взрослые в возрасте 27-45 лет, не проходившие иммунизацию против ВПЧ, могут решить сделать прививку после консультации с врачом в целях предупреждения риска возникновения новых инфекций ВПЧ или ссылаясь на возможные преимущества вакцинации. Однако иммунизация против ВПЧ в этом возрасте менее эффективна.

Женщинам 21-65 лет рекомендуется скрининг на выявление рака шейки матки. Женщины 21-29 лет могут проходить тест Папаниколау (ПАП-тест) каждые 3 года. Еще одним вариантом является тест на инфекцию папилломавируса человека. Для женщин 30-65 лет доступны три варианта: только исследование с помощью ПАП-теста каждые 3 года; тест на инфекцию папилломавируса человека вместе с ПАП-тестом каждые 5 лет; тестирование на вирус папилломы человека каждые 5 лет. Женщинам 21 года и старше с помощью теста на ВПЧ можно получить дополнительную информацию – в случае, когда результаты ПАП-теста вызывают сомнения.

По материалам <https://medvestnik.ru>

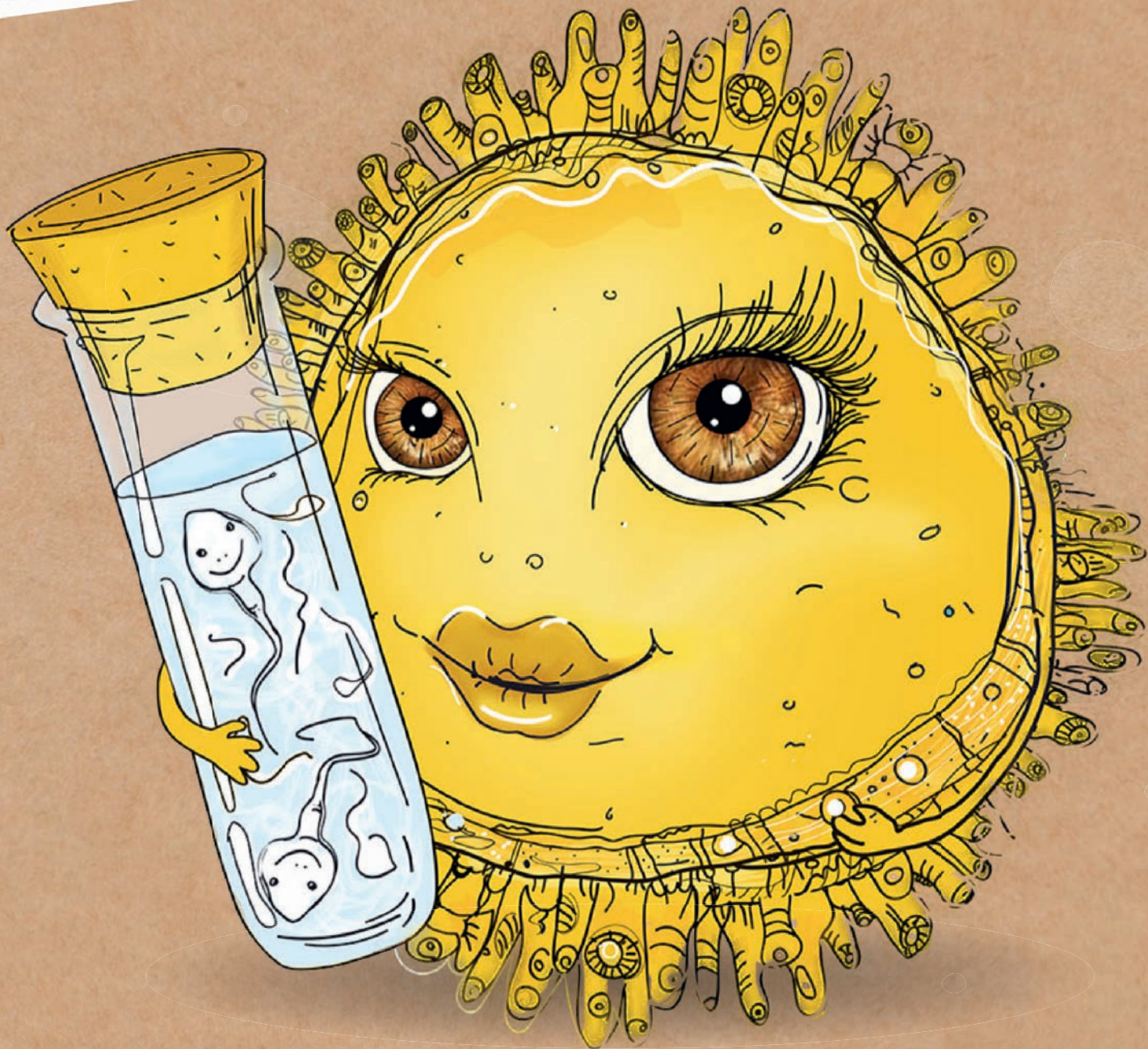


# Protalis IVF

Проталіс АйВіЕф

сприяє

## ПОКРАЩЕННЮ ЯКОСТІ ООЦИТІВ



## А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...