



## Акушерство

## Гінекологія

## Репродуктологія



№ 5 (56) 2023  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 89326



Все буде Україна!



Доктор медичних наук, професор

**Валентин Потапов**

**Гестаген-резистентні форми гіперплазії ендометрія: місце аналогів ГнРГ**

Читайте на сторінці **9**



Доктор медичних наук, професор

**Наталія Педаченко**

**Фетальне програмування, фолати та холін: перспективи здоров'я майбутніх поколінь**

Читайте на сторінці **25**



Доктор медичних наук, професор

**Галина Резніченко**

**Фолати і репродуктивне здоров'я: перспективи досліджень та практичні рекомендації**

Читайте на сторінці **17**



Стандарт медичної допомоги

**Злоякісні новоутворення тіла матки**

Читайте на сторінці **19**



Клінічні рекомендації Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL)

**Лікування захворювань печінки під час вагітності**

Читайте на сторінці **12**



# femibion<sup>®</sup>

Допоможи дитині **РОЗПОЧАТИ ЖИТТЯ\***



\* Мається на увазі можливість вибору дієтичних добавок Фемібіон 1 та Фемібіон 2 при плануванні вагітності, під час вагітності та в період лактації, в якості додаткового джерела фолатів, вітамінів та мінералів, необхідних для нормального розвитку дитини.

Дієтична добавка Фемібіон<sup>®</sup> 1 / Femibion<sup>®</sup> 1, не є лікарським засобом. Інгредієнти: холіну бітарат, наповнювач: мікрокристалічна целюлоза, L-аскорбат кальцію, повністю гідрогенізована соєва олія, бісгліцинат заліза, глазуруючий агент: гідроксипропілметилцелюлоза, наповнювач: тривимірна натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, барвник: кальцію карбонат, мальтодекстрин, глазуруючі агенти: полівініловий спирт, поліетиленгліколь, тальк і гідроксипропілцелюлоза, нікотинамід, кислота: лимонна кислота, антиспаюючі агенти: магнієві солі жирних кислот, жирні кислоти та дикальційфосфат, DL-альфа-токоферилацетат, кальцій-D-пантотенат, модифікований крохмаль, піридоксину гідрохлорид, сахароза, тіаміну мононотрат, рибофлавін, крохмаль, кальцій-L-метилфолат (Метафолін<sup>®</sup>/Metafolin<sup>®</sup>), фолієва кислота, калій йодид, D-біотин, селенат натрію, холекальциферол, ціанкобаламін. Дієтична добавка Фемібіон<sup>®</sup> 2 / Femibion<sup>®</sup> 2, не є лікарським засобом. Інгредієнти (таблетки): наповнювач: мікрокристалічна целюлоза, оксид магнію, L-аскорбат кальцію, бісгліцинат заліза, глазуруючий агент: гідроксипропілметилцелюлоза, барвник: кальцію карбонат, мальтодекстрин, нікотинамід, наповнювач: тривимірна натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, кислота: лимонна кислота, глазуруючі агенти: полівініловий спирт, поліетиленгліколь, гідроксипропілцелюлоза і тальк, оксид цинку, DL-альфа-токоферилацетат, кальцій-D-пантотенат, антиспаюючі агенти: магнієві солі жирних кислот, жирні кислоти та дикальційфосфат, модифікований крохмаль, піридоксину гідрохлорид, сахароза, тіаміну мононотрат, рибофлавін, крохмаль, кальцій-L-метилфолат (Метафолін<sup>®</sup>/Metafolin<sup>®</sup>), фолієва кислота, калій йодид, селенат натрію, D-біотин, холекальциферол, ціанкобаламін. Інгредієнти (капсули): концентрований риб'ячий жир, збагачений ДГК, риб'ячий желатин; ущільнювач: гліцерин, сафлорова олія, загущувач: моно- та дигліцериди жирних кислот, DL-альфа-токоферилацетат, лютеїн, антиоксидант: екстракт, збагачений токоферолом, емульгатор: лецитин. Виробник: Пі Енд Джі Хелс Острія ГмбХ енд Ко. ОГ Хосслгассе 20, 9800 Шпіттал ан дер Драу, Австрія для Пі Енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Зульцбахер Штрассе 40, 65824 Швальбах ам Таунус, Німеччина.

Реклама дієтичних добавок. Не є лікарським засобом.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторізі» Столицне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. FEM-25.09.2023-RX-2. 8.1

Dr.Reddy's

# ФЕМОЗИТОЛ ДУО

Міо-інозитол **1000** mg (мг)  
D-хіро-інозитол (DCI) **250** mg (мг)  
Сухий екстракт листя  
Банаба **40** mg (мг)<sup>1</sup>



ФЕМОЗИТОЛ ДУО МАЄ НАСТУПНІ  
ВЛАСТИВОСТІ У ЖІНОК ІЗ СПКЯ\*:

- допомагає нормалізувати менструальний цикл та покращити овуляцію<sup>1</sup>
- зменшує рівні андрогенів<sup>1</sup>
- сприяє зменшенню ваги та покращенню метаболічних показників<sup>1</sup>

За рахунок комбінації двох форм інозитолів, доповненої коросолевою кислотою, ФЕМОЗИТОЛ ДУО має підсилену дію проти інсулінорезистентності – найчастішої патогенетичної причини розвитку СПКЯ\*<sup>2,3</sup>

\* СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

1. Листок-вкладиш до застосування дієтичної добавки Фемозитол ДУО № 3/28-А-1468/1-20-68713 Е від 03.09.2020

2. Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна «Перспективи використання інозитолів у корекції інсулінорезистентності у жінок із синдромом полікістозних яєчників», - Здоров'я України № 1 (29), березень 2018 р.

3. «Як подолати інсулінорезистентність при синдромі полікістозних яєчників?», - Здоров'я України № 1, лютий 2021 р.

Реклама дієтичної добавки Фемозитол ДУО. Не є лікарським засобом. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інформацією про застосування. 1 саше містить: міо-інозитол 1000 mg (мг); D-хіро-інозитол 250 mg (мг); сухий екстракт листя Lagerstroemia (джерело коросолевої кислоти) 40 мг. Допоміжні компоненти: ароматизатор, регулятор кислотності: лимонна кислота (Е 330), розпушувач: діоксид кремнію (Е551), підсолоджувач: мальтодекстрин сукралоза. Підсолоджувач у складі дієтичної добавки не підвищує рівень цукру в крові. Не містить цукру. Найменування та місцезнаходження виробника: Салікс Срл., В'яле дель Лаворо 14, 36030 – Монте ді Мало / Salix Srl, Viale del Lavoro 14, 36030 - Monte di Malo (VI), Italy. Найменування та місцезнаходження імпортера: За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. FZ-17-02-2023-RX-2-8.1

Dr.Reddy's

ДУЄТ ДЛЯ СТРУНКСТІ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ<sup>1</sup>

I. В. Бабік, к. мед. н., асистент кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

# Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз у дітей

Закінчення. Початок у № 2 (53), 2023.

## Діагностика вродженої гіперплазії кори надниркових залоз

Потенційний діагноз вродженої гіперплазії кори надниркових залоз (ВГКНЗ) слід запідозрити у немовлят, які народилися з недиференційованими статевими органами. Лікар зобов'язаний якомога швидше встановити діагноз, щоб розпочати потрібне/правильне лікування. Діагноз і раціональне визначення статі мають спиратися на визначення генетичної статі, детермінацію специфічного дефіцитного ферменту й оцінку потенціалу пацієнта щодо майбутньої сексуальної активності та фертильності [8].

Діагноз ВГКНЗ залежить від ступеня недостатності вироблення кортизолу, альдостерону або обох гормонів із накопиченням надлишкових концентрацій гормонів-попередників, а саме (таблиця):

- дефіцит 21-гідроксилази (21-ОН): висока концентрація 17-гідроксипрогестерону (17-ОНР) у сироватці крові (зазвичай >1000 нг/дл) і прегнанетріолу в сечі (метаболіт 17-ОНР) за наявності клінічних ознак захворювання; підвищений рівень 17-кетостероїду у 24-годинній сечі;
- дефіцит 11β-гідроксилази: надмірні концентрації 11-дезоксикортизолу і дезоксикортикостерону в сироватці крові або підвищення співвідношення тетрагідрополуки S (метаболіт 11-дезоксикортизолу) до тетрагідрополуки F (метаболіт кортизолу) у 24-годинній сечі; підвищений рівень 17-кетостероїду у 24-годинній сечі;
- дефіцит 3β-гідроксистероїддегідрогенази: порушення співвідношення 17-гідроксипрегненолону до 17-ОНР і дегідроепіандростерону до андростендіону;
- сільвтрачаючі форми ВГКНЗ: низькі концентрації альдостерону в сироватці крові, гіпонатріємія, гіперкаліємія та підвищена активність реніну плазми, що вказує на гіповолемію;
- гіпертензивні форми ВГКНЗ (тобто дефіцит 11β-гідроксилази і 17α-гідроксилази), пов'язані з пригніченням активності реніну плазми і, часто, гіпокаліємією;
- менш виражені форми гіперплазії надниркових залоз (некласична форма дефіциту 21-ОН і некласична форма дефіциту 3β-гідроксистероїддегідрогенази): тести зі стимуляцією синтетичним кортикотропіном (кортрозином) демонструють аномальне накопичення стероїдів-попередників [2].

## Інструментальна діагностика

- Комп'ютерна томографія (КТ) надниркових залоз може допомогти виключити двобічний крововилив у залози в пацієнтів з ознаками гострої недостатності надниркових залоз без неоднозначних геніталій або інших ознак гіперплазії надниркових залоз.
- Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза можна провести в немовляти з неоднозначними геніталіями, щоб побачити матку або пов'язані з нею аномалії нирок, які іноді проявляються іншими захворюваннями, що можуть призвести до неоднозначних геніталій (наприклад, змішана дисгенезія гонад, синдром Деніса – Драша).
- Урогенітографія часто допомагає визначити анатомію внутрішніх статевих органів.
- Дослідження кісткового віку – для оцінки пришвидшеного дозрівання скелета в дитини, у якої передчасно з'явилось волосся на лобку, клітеромегалія або прискорився лінійний ріст [6].

## Інші тести

- Каріотипування необхідне немовляти з неоднозначними геніталіями для визначення хромосомної статі.
- Генетичне тестування має важливе значення для генетичного консультування та пренатальної діагностики гіперплазії надниркових залоз.
- Програми скринінгу новонароджених на дефіцит 21-ОН. Для надійного діагностичного визначення 17-ОНР використовують лише 20 мкл крові, отриманої шляхом проколу п'ятки та промокнутої на мікрофільтрувальному папері. У довільно відібраному зразку крові дуже висока концентрація 17-ОНР, попередника дефектного ферменту. Це і є діагностикою класичного дефіциту 21-ОН [4].

## Пренатальна діагностика класичного дефіциту 21-гідроксилази (21-ОНД)

Успіхи в генотипуванні гена CYP21A2 зробили молекулярно-генетичні дослідження екстрагованої фетальної ДНК ідеальним методом діагностики 21-ОНД ВГКНЗ у плода. За допомогою комбінації молекулярно-генетичних методів вивчення великої перебудови генів і точкових мутацій було ідентифіковано приблизно від 95 до 98% мутацій, що призводять до 21-ОНД.

Із наявних натеper методів пренатальної діагностики ВГКНЗ краще використовувати біопсію ворсин хоріона (БВХ), а не амніоцентез із молекулярним генотипуванням. БВХ виконують між 9-м і 11-м тижнями вагітності, тоді як амніоцентез зазвичай проводять у другому триместрі. Час пренатальної діагностики особливо важливий, коли приймають рішення про терапію дексаметазоном у плода з ризиком пренатального розвитку ВГКНЗ, щоб запобігти вірилізації геніталій [8].

## Догляд і лікування

За новонародженою дитиною з неоднозначними статевими органами варто проводити ретельніше спостереження до можливої появи симптомів і ознак сільвтрачаючої форми, доки не буде встановлено точний діагноз. Клінічними підказками є аномальна втрата маси тіла або відсутність очікуваного її збільшення. Зміни вмісту електролітів зазвичай виникають від кількох днів до 3 тиж, але за легкого перебігу сільвтрачаючої форми гіперплазії надниркових залоз втрата солі може не бути явною, поки хворобу не буде діагностовано.

- Пацієнти з дегідратацією, гіпонатріємією або гіперкаліємією та можливою сільвтрачаючою формою ВГКНЗ повинні отримувати внутрішньовенно болусно ізотонічний розчин натрію хлориду (20 мл/кг або 450 мл/м<sup>2</sup>) протягом першої години; за потреби, якщо артеріальний тиск залишається низьким, введення слід повторити.
- Декстрозу необхідно вводити, якщо в пацієнта розвивається гіпоглікемія, її слід додавати в рідину для регідратації після болусного введення ізотонічного розчину, щоб запобігти гіпоглікемії.
- Після визначення концентрації електролітів, глюкози, кортизолу, альдостерону та 17-ОНР у крові пацієнта слід застосовувати глюкокортикоїди (ГК); лікування не слід відкладати до підтвердження результатів.
- Після того як стан пацієнта стабілізується, лікування має полягати в постійному застосуванні гормонів – ГК або альдостерону (або обох), залежно від того, який фермент бере участь і чи порушений синтез кортизолу і/або альдостерону.



I. В. Бабік

- Хворі з ознаками недостатності надниркових залоз повинні отримувати ударні дози гідрокортизону (50-100 мг/м<sup>2</sup> або 1-2 мг/кг в/в у початковій дозі), потім – 50-100 мг/м<sup>2</sup> на добу в/в кожні 6 год [6].

Практичні клінічні керівництва Ендокринологічного товариства 2010 року зазначають:

- Пренатальне лікування ВГКНЗ слід розглядати як експериментальне.
- Терапію ГК слід ретельно дозувати, щоб уникнути синдрому Кушинга.
- Рекомендується заміна мінералокортикоїдів, особливо в немовлят.
- Використання засобів для затримки статевого дозрівання та стимулювання росту є експериментальним.
- Слід заохочувати психологічну підтримку в пацієнтів із проблемами адаптації.
- Під час вагітності та в пацієнтів із симптомами некласичної ВГКНЗ варто уважно розглянути використання замісної терапії [6].

## Хірургічна допомога

Немовлята з неоднозначними геніталіями потребують консультації хірурга та, якщо необхідно, планів коригувальної операції, а саме:

- традиційним підходом до пацієнок із неоднозначними геніталіями внаслідок гіперплазії надниркових залоз є рещесія клітора в ранньому віці з вагінопластикою після статевого дозрівання;
  - деяким новонародженим жіночої статі з гіперплазією надниркових залоз і помірною вірилізацією може не знадобитися пластична операція, якщо вони отримують адекватну медичну терапію для запобігання подальшій вірилізації [1].
- Практичні клінічні керівництва Ендокринологічного товариства 2010 року зазначають:
- Слід уникати адреналектомії.
  - У дівчаток із помірною вірилізацією можна не виконувати хірургічну реконструкцію протягом періоду новонародженості, але в дівчаток із сильною вірилізацією вона може бути доцільною (одноетапна реконструкція статевих органів, яку виконують досвідчені хірурги) [6].

## Висновки

Патофізіологію різних форм ВГКНЗ (найпоширенішим є 21-ОНД) можна простежити до специфічних успадкованих дефектів генів, що кодують ферменти стероїдогенезу надниркових залоз. Клінічні прояви кожної форми відрізняються і значною мірою залежать від основного дефекту ферменту, накопичення його попередника та дефіциту кінцевих продуктів. Лікування ВГКНЗ спрямоване на заміщення недостатньої кількості гормонів надниркових залоз, зокрема кортизолу та гормонів, що утримують сіль, а також на зниження надлишку гормонів-попередників. У разі належної замісної гормональної терапії можна очікувати нормального здорового розвитку дитини. ГК і, за необхідності, мінералокортикоїди були основою лікування ВГКНЗ, але тривають розробки нових терапевтичних стратегій для поліпшення якості життя.

## Література

- Torre J.J., Bloomgarden Z.T., Dickey R.A. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocr Pract.* 2006. Mar-Apr. 12(2). P. 193-222.
- Brown L.J., Collier R.J., Miller L.T. *Pediatrics.* Second edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. P. 132-133.
- Merke D.P. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. Mar. 93(3). P. 653-660.
- Turcu A.F., Auchus R.J. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015. Jun. 44 (2). P. 275-96.
- Turcu A.F., Auchus R.J. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015. Sep. 153. P. 63-71.
- Hay W.W. Jr, Levin M.J., Abzug M.J., Bunik M. *Current Diagnosis and Treatment: Pediatrics, twenty-fifth edition.* McGraw-Hill, 2020-21. P. 1035-1037.
- Witchel S.F. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012. Jun. 19(3). P. 151-8.
- Mabel M.Y.Y., Ahmed K., Yuen T., New M. *Congenital Adrenal Hyperplasia.* NIH NLM, November 3, 2022.

# Міжнародна настанова з менеджменту СПКЯ 2023 року

**Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)** — одне з найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку, що характеризується гіперандрогенією, порушенням менструального циклу та полікістозними змінами яєчників. Європейське товариство ендокринологів (ESE) та партнери представили оновлену Міжнародну настанову з ведення пацієнток із СПКЯ, яка містить актуальні рекомендації, засновані на новітніх доказових даних та результатах нещодавніх клінічних досліджень. Зокрема, експерти наголошують на ефективності та безпечності застосування інозитолів як важливої складової комплексної терапії СПКЯ.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, комбіновані оральні контрацептиви, метформін, інозитолі, суплементация.

СПКЯ є найпоширенішою ендокринопатією, що вражає жінок репродуктивного віку і чинить вплив на організм протягом усього життя — від підліткового періоду до постменопаузи. Поширеність СПКЯ у загальній популяції становить від 10 до 13%, що підтверджено у ході розробки настанов [1, 2]. Етіологія СПКЯ є складною; клінічна картина гетерогенна, з репродуктивними, метаболічними та психологічними змінами [1, 2]. Жінки на рівні світової популяції відзначають затримку в постановці діагнозу та незадоволеність лікуванням [3-5]. У 2023 році міжнародною експертною групою, що включала Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life (CRE WHiRL), American Society of Reproductive Medicine (ASRM), Endocrine Society, European Society of Endocrinology (ESE), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), було представлено оновлену Міжнародну настанову з ведення хворих на СПКЯ, яка містить актуальні рекомендації, засновані на новітніх даних та результатах нещодавніх клінічних досліджень. Ця настанова має на меті сприяти своєчасному і правильному обстеженню жінок із СПКЯ, уникаючи при цьому гіпердіагностики, особливо у підлітків.

## Ключові положення рекомендацій щодо менеджменту СПКЯ

- Діагностика СПКЯ має проводитися за оновленими критеріями, що передбачають визначення рівня антимюллерового гормона замість ультразвукового дослідження яєчників.
- Після встановлення діагнозу СПКЯ необхідно здійснити комплексну оцінку репродуктивного, метаболічного, серцево-судинного та психологічного статусу пацієнтки.
- Рекомендовано розробити індивідуальний довічний план медичного спостереження з акцентом на формування здорового способу життя та запобігання надмірній вазі.
- Ефективна фармакотерапія, зокрема метформін та комбіновані оральні контрацептиви (КОК), залишається основою лікування СПКЯ.
- Рекомендовано розглянути застосування інозитолів для поліпшення метаболічних показників, стимуляції овуляції та зменшення проявів гірсутизму.
- Необхідно проводити скринінг та адекватне лікування депресії й тривоги у жінок із СПКЯ.
- Вкрай важливо поліпшити обізнаність як жінок, так і медичних працівників щодо сучасних підходів до діагностики та лікування СПКЯ.
- Рекомендовано розробити інтегровані моделі медичного нагляду та забезпечити спільне прийняття рішень лікарем і пацієнткою.

## Інтерпретація рекомендацій

При розробці та інтерпретації настанови оцінювалися докази, а також мультидисциплінарний досвід медичних працівників і вподобання споживачів на всіх етапах менеджменту пацієнток із СПКЯ, починаючи з концептуалізації, визначення пріоритетів, розробки, перегляду та перекладу. З метою полегшення інтерпретації рекомендацій настанови вони представлені за категоріями, використаними термінами, системою класифікації, оцінки, розробки та експертизи (GRADE) та якістю доказів. Категорія рекомендацій включає доказові або консенсусні рекомендації, які супроводжуються відповідними практичними вказівками (табл. 1). За наявності достатньої кількості доказів щодо СПКЯ надавалися доказові рекомендації; за відсутності достатньої кількості доказів — розглядалися докази в цілому або у відповідних популяціях, і, якщо це було доцільно та за наявності консенсусу, робоча група, яка займалася розробкою клінічних рекомендацій (guideline development group — GDG), надавала консенсусні рекомендації.

| Категорія | Опис  |
|-----------|---|
| EBR       | Рекомендації, засновані на доказах (Evidence-Based Recommendations — EBR): докази, достатні для обґрунтування рекомендацій, наданих GDG   |
| CR        | Консенсусні рекомендації (Consensus Recommendations — CR): за відсутності належних доказів GDG сформулювала консенсусну рекомендацію, яка також ґрунтується на даних загальної популяції                    |
| PP        | Практичні поради (Practice Points — PP): наявність доказів не бралася до уваги. GDG зробила практичні зауваження, коли під час обговорення доказових або консенсусних рекомендацій виникали важливі питання |

Система GRADE визначається GDG на основі структурованого, прозорого розгляду системи оцінки рекомендацій, включаючи бажані, небажані наслідки та їх баланс, потреби в ресурсах та економічну ефективність рекомендацій (табл. 2).

|      |   |
|------|---|
| ❖    | Умовна рекомендація проти варіанта методу вибору в лікуванні            |
| ❖❖   | Умовна рекомендація за варіант або порівняння методу вибору в лікуванні |
| ❖❖❖  | Умовна рекомендація за варіант методу вибору в лікуванні                |
| ❖❖❖❖ | Сильна рекомендація за варіант методу вибору в лікуванні                |

Якість доказів категоризується згідно з такими критеріями (табл. 3):

- інформація про кількість та дизайн досліджень, що стосуються результату;
- судження про якість включених досліджень і/або синтезованих доказів, такі як ризик упередженості, неузгодженість, неточність та будь-які інші міркування, що можуть вплинути на якість доказів;
- ключові статистичні дані;
- класифікація важливості результатів.

Якість доказів відображає ступінь, до якого впевненість в оцінці ефекту є адекватною для підтримки певної рекомендації, і значною мірою визначалася командою експертів виходячи із синтезу доказів.

| Категорія   | Символ | Опис  |
|-------------|--------|---|
| Висока      | ⊕⊕⊕⊕   | Цілковита впевненість, що справжній ефект близький до оціночного  |
| Помірна     | ⊕⊕⊕⊖   | Помірна впевненість в оцінці ефекту: справжній ефект, ймовірно, близький до оціночного, але ймовірно, що він відрізнятиметься |
| Низька      | ⊕⊕⊖⊖   | Обмежена впевненість в оцінці ефекту: справжній ефект може значно відрізнятися від оціночного                                 |
| Дуже низька | ⊕⊖⊖⊖   | Вкрай мала впевненість в оцінці ефекту: справжній ефект, ймовірно, значно відрізнятиметься від оціночного                     |

## Резюме рекомендацій

Загалом оновлена настанова містить 77 доказових і 54 консенсусні рекомендації зі 123 практичними пунктами, що ґрунтуються на технічному звіті про синтез доказів і детальному розгляді GRADE (~6000 сторінок). У даному огляді представлено резюме деяких рекомендацій. Номери рекомендацій і технічних звітів збігаються з вихідною публікацією. Консенсусні рекомендації (CR) та практичні поради (PP) не мають рейтингів GRADE, проте в резюме доказів зазначено, як вони були засновані на даних щодо менеджменту пацієнток із СПКЯ та загальних популяційних даних. Символ «#» позначає пріоритетність оновлення клінічних настанов. У першій частині огляду наведено рекомендації щодо фармакологічного менеджменту пацієнток із СПКЯ з порушеннями репродуктивної функції (табл. 4).

| №  | Тип | Рекомендація  | Клас/якість |
|--|-----|---|-------------|
| 4.1 Принципи фармакологічного лікування при СПКЯ |     |   |             |
| 4.1.1  | PP  | Необхідне спільне прийняття рішень пацієнтом (і батьками або опікунами, якщо пацієнтом є дитина) та медичним працівником  |             |
| 4.1.2  | PP  | Характеристики, вподобання та цінності індивідуума мають бути виявлені та враховані при рекомендації будь-якого втручання окремо або в поєднанні з іншими заходами  |             |
| 4.2 Комбіновані оральні контрацептиви            |     |   |             |
| 4.2.1  | EBR | КОК можна рекомендувати жінкам репродуктивного віку із СПКЯ для лікування гірсутизму й/або нерегулярного менструального циклу   | ❖❖❖<br>⊕⊖⊖⊖ |
| 4.2.2  | EBR | КОК можуть розглядатися у підлітків із групи ризику або із чітким діагнозом СПКЯ для лікування гірсутизму й/або нерегулярного менструального циклу  | ❖❖❖<br>⊕⊖⊖⊖ |
| 4.2.3  | EBR | Медичні працівники можуть вважати, що немає клінічних переваг застосування високих (≥30 мкг) порівняно з низькими (<30 мкг) дозами етинілестрадіолу при лікуванні гірсутизму в дорослих пацієнток із СПКЯ | ❖❖❖<br>⊕⊖⊖⊖ |

|                             |     |  |             |
|-----------------------------|-----|--|-------------|
| 4.2.4                       | EBR | При призначенні КОК дорослим та підліткам із СПКЯ слід враховувати загальні популяційні рекомендації, оскільки наразі не можна рекомендувати конкретні типи або дози прогестинів, естрогенів чи КОК  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.2.5                       | EBR | Препарати етинілестрадіолу в дозі 35 мкг + ципротерону ацетат слід розглядати як терапію другої лінії порівняно з іншими КОК, збалансовуючи переваги та побічні ефекти, включаючи ризик венозного тромбоемболізму  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.2.6                       | EBR | КОК, що містять лише прогестин, можливо розглядати для захисту ендометрія на основі загальних популяційних рекомендацій, визнаючи, що доказові дані щодо жінок із СПКЯ обмежені  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.2.7                       | PP  | При призначенні КОК дорослим та підліткам із СПКЯ, а також підліткам із ризиком розвитку СПКЯ:<br>• Важливо звернути увагу на основні симптоми та врахувати необхідність у додатковій терапії, наприклад косметичній<br>• Спільне прийняття рішень (включаючи точну інформацію та запевнення щодо ефективності й безпеки КОК) рекомендоване й, імовірно, покращить прихильність до лікування<br>• Натуральні препарати естрогену та найнижчі ефективні дози естрогену (такі, як 20-30 мкг етинілестрадіолу) потребують розгляду, збалансування ефективності, метаболічного ризику, побічних ефектів, вартості та доступності<br>• При менеджменті пацієток із СПКЯ важливо враховувати специфічні особливості даного синдрому, такі як надмірна вага та фактори серцево-судинного ризику   |             |
| <b>4.3 Метформін</b>        |     |  |             |
| 4.3.1                       | EBR | У дорослих із СПКЯ та індексом маси тіла (ІМТ) $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> слід розглянути можливість призначення метформіну для покращення антропометричних та метаболічних показників, включаючи інсулінорезистентність, рівень глюкози та ліпідний профіль  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.3.2                       | EBR | Застосування метформіну можна розглядати у підлітків із/без ризику СПКЯ з метою регуляції менструального циклу, враховуючи обмеженість доказової бази  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.3.3                       | CR  | У дорослих із СПКЯ та ІМТ $< 25$ кг/м <sup>2</sup> можна розглядати терапію метформіном, враховуючи обмеженість доказової бази   | ❖❖❖         |
| 4.3.4                       | PP  | При призначенні метформіну необхідно враховувати наступне:<br>• Спільне прийняття рішень має враховувати доцільність та ефективність ведення активного способу життя. Жінки повинні бути поінформовані про те, що метформін та ведення активного способу життя мають подібну ефективність<br>• Легкі побічні ефекти, у т.ч. з боку шлунково-кишкового тракту, як правило, залежать від дози препарату<br>• Застосування низьких доз та препаратів із пролонгованим вивільненням може мінімізувати побічні ефекти і покращити прихильність до лікування<br>• Рекомендована максимальна добова доза метформіну становить 2,5 г для дорослих та 2 г для підлітків<br>• Довготривале лікування є безпечним виходячи з досвіду застосування в інших групах населення, однак слід розглянути показання для його призначення<br>• Прийом метформіну характеризується низьким рівнем вітаміну В <sub>12</sub> , особливо в осіб із факторами ризику низького рівня вітаміну В <sub>12</sub> (наприклад, цукровий діабет, стан після баріатричних/метаболічних операцій, анемія, веганська дієта тощо), тому слід розглянути можливість моніторингу |             |
| <b>4.4 Метформін та КОК</b> |     |  |             |
| 4.4.1                       | EBR | КОК можна використовувати замість метформіну для лікування гірсутизму при нерегулярному менструальному циклі на фоні СПКЯ  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.4.2                       | EBR | Метформін може застосовуватися замість КОК за метаболічними показаннями при СПКЯ   | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.4.3                       | EBR | Можна вважати, що комбінація КОК та метформіну дає незначну додаткову клінічну користь порівняно з монотерапією КОК або метформіном у дорослих із СПКЯ та ІМТ $\leq 30$ кг/м <sup>2</sup>  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.4.4                       | PP  | У комбінації з КОК метформін може бути найбільш корисним у групах високого метаболічного ризику, включаючи осіб із ІМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup> , факторами ризику цукрового діабету, порушеною толерантністю до глюкози або в етнічних групах високого ризику   |             |
| 4.4.5                       | PP  | Якщо КОК протипоказані, не приймаються або не переносяться, при нерегулярному менструальному циклі можна розглянути можливість застосування метформіну. При гірсутизмі можуть знадобитися додаткові втручання  |             |

|   |     |   |             |
|---|-----|---|-------------|
| <b>4.5 Фармакологічні засоби проти ожиріння</b> |     |   |             |
| 4.5.1   | CR  | Препарати проти ожиріння, включаючи ліраглутид, семаглутид, обидва агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) та орлістат, можуть бути розглянуті на додаток до модифікації способу життя з метою лікування надмірної ваги в дорослих із СПКЯ відповідно до загальних популяційних рекомендацій   | ❖❖❖         |
| 4.5.2   | PP  | Медичні працівники повинні забезпечити одночасну ефективну контрацепцію, якщо вагітність можлива, у жінок, які приймають агоністи рецепторів ГПП-1, оскільки дані про їх безпеку під час вагітності відсутні  |             |
| 4.5.3   | PP  | Для зменшення побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту рекомендовано поступове підвищення дози агоністів рецепторів ГПП-1   |             |
| 4.5.4   | PP  | При обговоренні застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у жінок із СПКЯ необхідно враховувати побічні ефекти та потенційну потребу в тривалому застосуванні для контролю маси тіла, зважаючи на високий ризик відновлення ваги після припинення прийому препаратів і відсутність довгострокових даних щодо безпеки  |             |
| <b>4.6 Антиандрогенні фармакологічні засоби</b> |     |   |             |
| 4.6.1   | EBR | У поєднанні з ефективною контрацепцією антиандрогенні препарати можна розглядати для лікування гірсутизму у жінок із СПКЯ, якщо спостерігається неоптимальна відповідь після щонайменше 6 міс прийому КОК і/або косметичної терапії   | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.6.2   | CR  | Враховуючи негативний психологічний вплив випадіння волосся, антиандрогенна терапія в комбінації з КОК може бути показана пацієткам із СПКЯ   | ❖❖❖         |
| 4.6.5   | PP  | При призначенні антиандрогенної терапії важливо враховувати наступні ризики:<br>спіронолактон у дозі 25-100 мг/добу має нижчий ризик побічних ефектів<br>ципротерону ацетат у дозах $\geq 10$ мг не рекомендований через підвищений ризик, у тому числі менінгіоми<br>фінастерид має підвищений ризик печінкової токсичності<br>флутамід і бікалутамід мають підвищений ризик тяжкої печінкової токсичності |             |
| <b>4.7 Інозитол</b>                             |     |   |             |
| 4.7.1   | EBR | Інозитол (у будь-якій формі) можна розглянути у жінок із СПКЯ на основі індивідуальних вподобань та користі, відзначаючи обмежену шкоду, потенціал у покращенні метаболічних показників, але з обмеженими клінічними перевагами, що стосуються, зокрема, овуляції, гірсутизму та ваги   | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.7.2   | EBR | При гірсутизмі та центральному ожирінні слід віддавати перевагу метформіну, а не інозитолу; при цьому слід враховувати, що метформін характеризується більшою кількістю побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, ніж інозитол  | ❖❖❖<br>⊕⊕⊕⊕ |
| 4.7.3   | PP  | Жінкам, які приймають інозитол та інші комплементарні засоби, рекомендовано проконсультуватися зі своїм лікарем щодо оптимального дозування   |             |
| 4.7.4   | PP  | Конкретні типи, дози або комбінації інозитолу поки що не можуть бути рекомендовані дорослим та підліткам із СПКЯ через брак якісних доказів   |             |
| 4.7.5   | PP  | Спільне прийняття рішень має включати обговорення регуляторного статусу і контролю якості інозитолів у будь-яких формах (так само, як щодо інших дієтичних добавок), які можуть відрізнятися від таких для фармакологічних продуктів, також можуть відрізнятися дози та якості  |             |
| 4.7.6   | PP  | Розробники рішень та медичні працівники зобов'язані забезпечити жінкам доступ до неупередженої, науково обґрунтованої інформації для прийняття спільних рішень, а також визнати і поважати їхні індивідуальні цінності та вподобання, зокрема щодо суплементів  |             |

Оновлені рекомендації з менеджменту СПКЯ підкреслюють важливість комплексного підходу, що включає як фармакологічне лікування та комплементарні методи (такі, як інозитол), так і модифікацію способу життя. Ефективна фармакотерапія залишається ключовою складовою контролю гіперандрогенії, нормалізації менструального циклу та профілактики ускладнень у цієї категорії пацієток. Водночас більше уваги приділяється суплементції, зокрема застосуванню інозитолів. Похідні інозитолу (міо- і D-хіро-інозитол) спрямовані на поліпшення метаболічних показників, нормалізацію репродуктивної функції та зменшення проявів гірсутизму. Згідно з рекомендаціями, інозитол є важливою комплементарною складовою комплексної терапії СПКЯ. Комбінація фармакологічних і нефармакологічних підходів до лікування має стати стандартом менеджменту пацієток даного профілю.

Продовження – у наступному номері.

Підготувала **Анна Хиць**

За матеріалами: Teede H. J., Tay C. T., Laven J. J. E. et al. (2023) Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. Sep 18;108(10):2447-2469. doi:10.1210/clinem/dgad463.

**З М І С Т**

**ГІНЕКОЛОГІЯ**

**Міжнародна настанова з менеджменту СПКЯ 2023 року**

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — одне з найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку, що характеризується гіперандрогенією, порушенням менструального циклу та полікістозними змінами яєчників. Європейське товариство ендокринологів (ESE) та партнери представили оновлену Міжнародну настанову з ведення пацієнок із СПКЯ, яка містить актуальні рекомендації, засновані на новітніх доказових даних та результатах нещодавніх клінічних досліджень. Зокрема, експерти наголошують на ефективності та безпечності застосування інозитолів як важливої складової комплексної терапії СПКЯ. . . . . 4-5

**Гестаген-резистентні форми гіперплазії ендометрія: місце аналогів ГнРГ**

За матеріалами конференції  
В.О. Потапов

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є однією з найпоширеніших патологій репродуктивної системи, що характеризується порушенням росту та диференціювання клітин ендометрія. Клінічно ГЕ проявляється аномальними матковими кровотечами, які значно погіршують якість життя жінок. Застосування стандартних методів лікування ГЕ, таких як гестагени та внутрішньоматкові контрацептиви, не завжди є ефективним і може призводити до рецидивів захворювання. Неefективність традиційної терапії часто пов'язана з гестаген-резистентними формами ГЕ. У таких випадках доцільним є пошук альтернативних, більш ефективних підходів до лікування. У рамках науково-практичної конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи», яка відбулася 5-6 жовтня, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов представив доповідь «Фундаментальні підходи до вибору терапії рецидивів гіперплазії ендометрія без атипії»... . . . . 9

**За межами дисбалансу: сучасні рішення для відновлення вагінальної мікробіоти**

За матеріалами конференції  
О.М. Носенко

У рамках семінару «Здоров'я жінки від А до Я» на тему «Сучасні питання репродуктивного здоров'я. Вагітність високого ризику» член Асоціації акушерів-гінекологів України, Асоціації акушерських анестезіологів України, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету Олена Миколаївна Носенко представила доповідь «Актуальні питання відновлення вагінальної мікробіоти», у якій розглянула сучасні аспекти ведення пацієнок із вагінальними інфекціями з позицій доказової медицини. . . . 10-11

**Психоемоційний стрес та його вплив на репродуктивне здоров'я жінки**

За матеріалами конференції  
О.В. Нідельчук

Хронічний психоемоційний стрес чинить негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінок, призводячи до розладів менструального циклу, гормональних порушень, безпліддя, ускладнень вагітності та пологів. В умовах перманентного стресу, викликаного воєнними діями, соціально-економічною кризою, особливого значення набуває застосування безпечних й ефективних методів фармакологічної корекції стресу та його наслідків. У рамках медичного форуму «Жінка та війна: формули виживання. Частина 11» лікар акушер-гінеколог медичного центру «Медейра» (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Василівна Нідельчук представила доповідь «Хронічний стрес в умовах війни та здоров'я жінки: можливості корекції у клінічній практиці акушера-гінеколога», у якій розглянула сучасні аспекти корекції психоемоційного стресу з позицій біорегуляційної медицини. . . . . 15

**Стандарт медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки»**

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 вересня 2023 р. № 1713. . . . . 19-24

**Вплив воєнного часу на розвиток масталгії**

І.Б. Березкіна

Війна в нашій країні має великий вплив на життя та здоров'я кожного українця. З точки зору мамолога, можна відзначити важливу закономірність — значне збільшення кількості звернень пацієнок з основною скаргою на біль у грудних залозах. У статті доведено позитивну кореляцію рівня стресу та виникнення масталгії: дедалі частіше біль у грудях у жінок не спровокований органічною патологією, а є наслідком саме тривалого напруження нервової системи та гормональних змін, спричинених військовими діями. . . . . 26-27

**Сучасні підходи до фармакотерапії аномальних маткових кровотеч: фокус на негормональну терапію**

Аномальні маткові кровотечі (АМК) — поширена гінекологічна патологія, яка значно погіршує якість життя жінок і може спричиняти в них розвиток анемії. Основним симптомом АМК є рясні менструальні кровотечі, які часто супроводжуються вираженим больовим синдромом. Медикаментозна терапія АМК включає широкий спектр лікарських засобів, серед яких важливе місце відводиться нестероїдним протизапальним препаратам. У статті представлені сучасні рекомендації щодо ведення жінок репродуктивного віку з АМК. . . . . 34

**3 турботою про жіноче здоров'я!**

**КЛІМАКТ-ХЕЕЛЬ**  
Має гормонорегулюючу, заспокійливу дію.  
Показання: порушення, пов'язані з клімактеричним періодом.

**ОВАРИУМ КОМПЗИТУМ**  
Регулює рівень жіночих статевих гормонів.  
Показання: дисменорея, клімакс, мастопатія, менорагія.

**МУЛІМЕН**  
Регулює нейрогормональну функцію жіночих статевих органів.  
Показання: передменструальний синдром, альгодисменорея.

**ВІСНИК online**

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читачьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!

## Шлях до щасливого й здорового життя



Наше сьогоднішнє – це справжній виклик для українців. Чимало жителів країни через війну втратили домівки, роботу, бізнес, у когось розлучені сім'ї. У великій кількості людей фактично відсутня внутрішня точка опори й

джерело відновлення енергії. Уся нація перебуває у стресовій ситуації, тому для нас як ніколи важливо віднайти в собі сили й натхнення до життя.

Для багатьох сьогодні таким джерелом стала практика самовдосконалення душі й тіла Фалунь Дафа (інша назва – Фалуьнгун), суть якої – жити відповідно до принципу «Істина – Доброта – Терпіння», а також підкріплювати його виконанням п'яти комплексів енергетичних вправ.

Фалуьнгун – це один із простих і доступних методів оздоровлення, поширений по всьому світу. В Україні заняття проводяться в парках та скверах багатьох міст. А зараз цю оздоровчу методику також можна освоїти просто вдома, завдяки безплатним онлайн-заняттям.

## Медитація онлайн як волонтерство

Олександр Німенко займається самовдосконаленням за методикою Фалунь Дафа вже понад 20 років. Він зазначає, що ця практика дала йому розуміння самого себе: «Бути добрим до себе й до ближніх – це природна якість людини, але не кожен вмєє в собі її віднайти. Завдяки Фалунь Дафа я навчився розкривати в собі доброту й до себе, й до інших, працювати з різними негативними людськими якостями, зіставляючи їх із докорінною властивістю всесвіту «Істина – Доброта – Терпіння». Це такий безперервний процес, як пульсація життя».

Олександр вважає, що з цими знаннями у своєму житті має познайомитися кожна людина. Ось тому він разом з однодумцями запустив безплатний проект з онлайн-навчання методики самовдосконалення Фалунь Дафа.

## Користь для душі та тіла

Система Фалунь Дафа стала доступною широкому загалу в 1992 році в Китаї. Відтоді вона стрімко поширилася по всьому світу, і сьогодні за нею займаються мільйони людей у понад 100 країнах. Численні дослідження, проведені у США, Європі, Китаї, засвідчують неабияку користь Фалунь Дафа для здоров'я. А в окремих країнах цю систему впроваджують у навчальних закладах, зокрема й у поліційних академіях.

Основну книгу вчення «Чжуань Фалунь» перекладено на більш ніж 40 мов світу, зокрема й на українську ([uk.falundafa.org](http://uk.falundafa.org)).

У 2001 році засновника Фалунь Дафа майстра Лі Хунджи було номіновано на Премію Сахарова за свободу думки. Також його двічі висували на здобуття Нобелівської премії миру.

## Репресії в Китаї

Попри значну популярність Фалунь Дафа у світі, починаючи із 1999 року в себе на батьківщині ця практика зазнає жорстоких переслідувань із боку керівної комуністичної партії. Репресії почалися після того, як влада виявила, що кількість прибічників Фалуньгун набагато перевищила кількість членів компартії на той момент.

Переслідування Фалунь Дафа вже засудили уряди багатьох країн. Крім того, незалежний трибунал у Лондоні постановив, що злочини проти людяності щодо прихильників Фалуьнгун і уйгурів доведені «поза всяким сумнівом» і що насильницьке вирізання органів відбувається у всьому Китаї впродовж багатьох років й у великих масштабах.

Навчитися вправ Фалунь Дафа можна на безплатних вебінарах: [learnfalungong.com/uk](http://learnfalungong.com/uk).



## Медична газета «Здоров'я України».

## Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, 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. Венцівський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, президент-засновник Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, головний сексопатолог МОЗ України, президент Асоціації сексологів і андрологів України, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.В. Давидова**, д. мед. н., професор, головний спеціаліст з акушерства і гінекології НАМН України, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, голова Правління Української діабетологічної асоціації, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень 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, Заслужений лікар України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України, віце-президент Асоціації ортопедів-травматологів України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії кисті та 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, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу пульмонології та директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України по відділенню біохімії, фізіології та молекулярної біології, президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий керівник відділу відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович  
Видавець: ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Свідоцтво KB № 17674-6524P від 04.04.2011 р.  
Передплатний індекс: 89326

Генеральний директор **Сергій Черкасов**  
Шеф-редактор **Анна Хиць**  
Редакційний відділ ..... [a.khyts@health-ua.com](mailto:a.khyts@health-ua.com)  
Відділ реклами ..... +38 (095) 940 47 55  
Фінансовий відділ ..... [fin@health-ua.com](mailto:fin@health-ua.com)  
Відділ передплати та розповсюдження .. +38 (050) 410 72 62  
[podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

Адреса для листів:  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123  
E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com)

Газету віддруковано в ТОВ «ПРИНТ-ІНК»,  
офіс 1, вул. Зодчих, 50а, м. Київ, 03162  
Підписано до друку грудень 2023 р.  
Замовлення № 0497. Наклад 12 750 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.

# Золадекс

ПЕРЕЗАВАНТАЖЕННЯ гозерелін  
НЕОБХІДНЕ!



## ЗОЛАДЕКС – ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ДЛЯ ПОВНОЦІННОГО ЖИТТЯ ЖІНКИ

1-4



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX®) 3,6 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/02; 3. В. О. Потапов. Міома матки у жінок із репродуктивними планами: досягнення максимальної ефективності терапії. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2021; 3 (44), 19-20. 4. А. В. Бойчук. Ендометріоз: сучасні гайдаїли та практичний досвід лікування. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2020; 5 (41), 13-14.

### Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX)

**Склад:** Золадекс 3,6 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 3,6 мг гозереліну-основи. Золадекс 10,8 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозереліну-основи. Фармакологічні властивості. Золадекс (D-Ser [But]6Azylyl OHP-PT) є синтетичним аналогом природного лігандного гормону – діліаніну-гормону (LH-RH). При постійному застосуванні Золадекс пригнічує виділення гіпофізом лігандного гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. На початковому етапі Золадекс, подібно до інших агоністів LH-RH, може спричинити тимчасове збільшення сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. **Показання до застосування. Золадекс 3,6 мг.** Рак передміхурової залози. Лікування раку передміхурової залози у таких випадках: - лікування метастатичного раку передміхурової залози – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібне до ефекту хірургічної кастрації; - лікування місцеворозповсюдженого раку простати як альтернатива хірургічній кастрації – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібне до ефекту застосування антиандрогену; - як ад'ювантна терапія до променевої терапії у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби та загальну виживаність; - як неад'ювантна терапія, що передують променевої терапії, у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби; - як ад'ювантна терапія до радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби. Рак молочної залози. Лікування поширеного раку молочної залози, чутливого до гормонального впливу, у жінок у період перед- та перименопаузи. В якості альтернативи хімотерапії в рамках стандартного лікування жінок у період перед/перименопаузи із естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Потоншення ендометрія. Для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією. Фіброми матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромами перед хірургічною операцією. При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції супероулуції. **Золадекс 10,8 мг.** Рак передміхурової залози. Терапія раку простати, при якому можливий гормональний вплив. Ендометріоз. Терапія ендометріозу, включаючи полегшення симптомів, таких як біль, та зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень, покращення гематологічного стану та полегшення таких симптомів, як біль. Як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою полегшення операційної техніки і зменшення втрат крові при операції. Рак молочної залози у жінок у період перименопаузи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до гозереліну ацетату або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які повідомлялося під час терапії Золадексом дуже часто (≥ 1/10 пацієнтів), є зниження лібідо, припливи, гіпергідроз, акне (у жінок), еректильна дисфункція, вульвовагінальна сухість, збільшення грудей (у жінок) та реакції у місці введення. **Спосіб застосування та дозу.** Золадекс 3,6 мг. Одну капсулу препарату Золадекс 3,6 мг вводять підшкірно у передню черевну стіну кожні 28 днів. Золадекс 10,8 мг. 1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стіну кожні 12 тижнів. Більш детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Застосування агоністів LH-RH може призводити до зниження мінеральної щільності кісток. Попередні дані свідчать, що застосування у чоловіків бисфосфонатів на додачу до агоністів LH-RH може зменшувати втрату мінералів кісток. Існуючі дані свідчать, що у більшості жінок щільність кісток відновлюється після припинення застосування препарату. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 1 капсулі у шприц-апликаторі із захисним механізмом; по 1 шприцу в конверті з прикріпленим прапорцем-анотацією з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці.

**Ця інформація для лікарів.** Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Реєстраційне посвідчення Золадекс 3,6 мг UA/4236/01/02; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020.

Реєстраційне посвідчення Золадекс 10,8 мг UA/4236/01/02; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Текст складено згідно з Інструкціями для медичного застосування, затвердженими Наказом МОЗ України №1609 від 15.07.2020 та змінами затвердженими Наказом МОЗ України №1982 від 03.11.2022. ЗОЛАДЕКС — торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© АстраЗенека 2006–2023.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

UA-4246 Approved March 2023



# Гестаген-резистентні форми гіперплазії ендометрія: місце аналогів ГнРГ

## За матеріалами конференції

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є однією з найпоширеніших патологій репродуктивної системи, що характеризується порушенням росту та диференціювання клітин ендометрія. Клінічно ГЕ проявляється аномальними матковими кровотечами, які значно погіршують якість життя жінок. Застосування стандартних методів лікування ГЕ, таких як гестагени та внутрішньоматкові контрацептиви, не завжди є ефективним і може призводити до рецидивів захворювання. Неефективність традиційної терапії часто пов'язана з гестаген-резистентними формами ГЕ. У таких випадках доцільним є пошук альтернативних, більш ефективних підходів до лікування. У рамках науково-практичної конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи», яка відбулася 5-6 жовтня, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов представив доповідь «Фундаментальні підходи до вибору терапії рецидивів гіперплазії ендометрія без атипії».

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, гестаген-резистентність, гестагени, аналоги гонадотропін-релізинг-гормону, гозерелін.

У 2014 році Всесвітня організація охорони здоров'я затвердила загальну класифікацію ГЕ, відповідно до якої її поділяють на гіперплазію без атипії та гіперплазію з атипією. Патогістологічний діагноз визначає ризик розвитку раку ендометрія та подальшу стратегію ведення пацієнток. Наприклад, за наявності ГЕ без атипії ризик розвитку раку становить до 5%, тому пацієнткам із цією патологією зазвичай рекомендують консервативне лікування. У разі ГЕ з атипією ризик розвитку раку надзвичайно високий – 60%. З огляду на те що ГЕ з атипією супроводжується малігнізацією, терапія в такому випадку має включати обов'язкове хірургічне втручання, а саме гістеректомію.

ГЕ є однією з найпоширеніших патологій у жінок репродуктивного віку. За даними скринінгу, у понад 4 тис. жінок у Києві, Полтаві та Дніпрі діагностовано ГЕ, при цьому найбільша її частота реєструвалася серед жінок перименопаузального та пізнього репродуктивного періодів.

Згідно із сучасними клінічними протоколами, препаратами першої лінії для лікування ГЕ без атипії є гестагени. Дана рекомендація заснована на тому, що гестагени врівноважують мітогенну дію естрогенів на ендометрій. Доведено, що гестагени реалізують свою дію шляхом гальмування експресії цикліну D1 циклін-залежною кіназою 1 – ключового регулятора клітинного поділу. Крім того, висунуто гіпотезу щодо здатності прогестерону підвищувати рівень експресії гена-супресора p21, який гальмує або блокує клітинний цикл (Selam B., 2001).

Дедалі частіше з'являються повідомлення про певний відсоток неуспішного лікування неатипової ГЕ із застосуванням патогенетично обґрунтованої терапії з використанням прогестинів. Цей показник може досягати 17%, що призводить до рецидивів або навіть

прогресування захворювання (рис. 1) (Потапов В.О., 2022). Це свідчить про недостатню ефективність традиційних схем лікування неатипової ГЕ та необхідність удосконалення підходів до терапії її рецидивів. Окрім того, залишається невирішеним питання, чому іноді призначена патогенетична терапія неатипової ГЕ гестагенами виявляється неефективною. Однією з основних причин цього є низький рівень експресії рецепторів прогестерону в ендометрії, що унеможливує реалізацію їхньої терапевтичної дії. Внаслідок цього застосування гестагенів є малоефективним при гестаген-резистентних формах неатипової ГЕ. Визначення рецепторного статусу ендометрія дозволяє прогнозувати ефективність гестагенів у конкретної пацієнтки та оптимізувати вибір терапевтичної тактики при неатиповій ГЕ (Потапов В.О., 2022).

Відповідно до українських протоколів, при верифікації діагнозу ГЕ без атипії препаратами першої лінії є пероральні гестагени та внутрішньоматкова система з левоноргестрелом. Тривалість лікування гестагенами становить 6 міс (МОЗ, 2021). Контрольне обстеження (біопсія) проводиться через 6 міс терапії. У разі відсутності ефекту від лікування або розвитку рецидиву неатипової ГЕ протягом 6 міс рекомендовано продовжити прийом гестагенів строком до 12 міс. Після завершення 12-місячного курсу терапії прогестагенами при персистенції патологічних змін або рецидиві неатипової ГЕ слід розглянути доцільність виконання гістеректомії, особливо у жінок старше 40 років і пацієнток із супутньою екстрагенітальною патологією.

Проте дана рекомендація є безперспективною, оскільки продовження терапії прогестагенами до 12 міс у випадку персистенції або рецидиву неатипової ГЕ не є доцільним: існує висока ймовірність отримання прогнозовано такого ж негативного результату, як і після 6-місячного курсу. Це пов'язано з тим, що у частини пацієнток спостерігаються гестаген-резистентні форми ГЕ. У таких випадках більш ефективним є застосування альтернативних методів лікування, зокрема агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ), наприклад гозереліну.

Механізм дії ГнРГ полягає в уповільненні секреції гонадотропінів гіпофізом і, відповідно, пригніченні функції яєчників, що зумовлює блокування клітинної проліферації в ендометрії. Таким чином, аналоги ГнРГ забезпечують блокування центральних механізмів контролю синтезу яєчниками статевих гормонів, що приводить до редукції циркулюючих у крові естрогенів. Результати попередніх клінічних досліджень демонструють, що застосування гозереліну після неефективної 6-місячної терапії гестагенами дозволяє зменшити частоту рецидивів гіперплазії із 17 до 6,3%. Окрім того, на молекулярному рівні гозерелін ефективніше знижує експресію маркера проліферації Ki-67 в ендометрії (на 64,2%), ніж гестагени (на 26,5%). Це свідчить про більш виражену здатність агоністів ГнРГ гальмувати поділ клітин порівняно з гестагенами.

З огляду на механізм розвитку ГЕ алгоритм вибору патогенетичної терапії має бути заснований на диференціальному підході, який полягає в тому, що при призначенні лікування слід враховувати рівень експресії прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія. Так, високий рівень експресії буде означати задовільний ефект від застосування терапії прогестинами, тоді як низький рівень асоційований із нечутливістю тканини ендометрія до терапії прогестинами або внутрішньоматковою системою із левоноргестрелом (Хасхачих Д.А., 2020). У такому випадку рекомендовано застосовувати аналоги ГнРГ (зокрема, гозерелін) протягом 6 міс (рис. 2). Важливо зазначити, що при гестаген-резистентній формі ГЕ аналоги ГнРГ мають призначатися як терапія першої лінії. Контрольне обстеження показано через 6 міс від початку терапії ГнРГ.

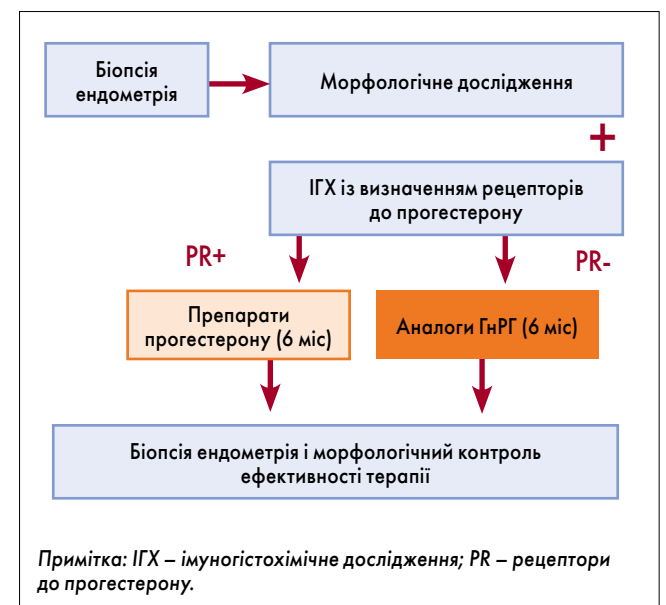


Рис. 2. Алгоритм вибору медикаментозної терапії ГЕ

Отже, результати представлених досліджень свідчать, що агоністи ГнРГ, зокрема гозерелін, є ефективною стратегією лікування гіперплазії ендометрія, особливо у випадках гестаген-резистентних форм та рецидивів після невдалої терапії гестагенами. Гозерелін чинить більш виражений пригнічуючий вплив на проліферативні процеси в ендометрії порівняно з іншими препаратами, про що свідчить зниження експресії маркера Ki-67. Це дозволяє рекомендувати гозерелін у якості препарату першої лінії в менеджменті гестаген-резистентної гіперплазії ендометрія. В Україні гозерелін представлений широковідомим препаратом Золадекс (виробництво компанії «АстраЗенека»). Застосування саме цієї лікарської форми гозереліну з урахуванням представлених даних дає змогу оптимізувати результати лікування у пацієнток із ГЕ.

Підготувала Анна Сочнева

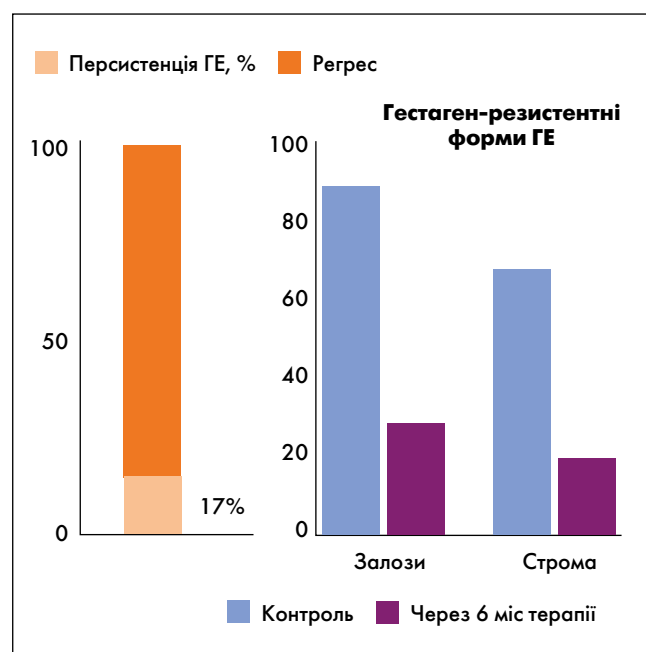



Рис. 1. Аналіз невдач терапії прогестагенами (Хасхачих Д.А., Потапов В.О., 2019)

# Біфлай

Вагінальні супозиторії №10  
Декспантенол 100 мг  
Хлоргексидину біглюконат 16 мг

## ДЕКСПАНТЕНОЛ

 Стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітоз та збільшує міцність колагенових волокон.

 Чинить регенеруючу, вітамінізуючу та протизапальну дію\*

## ХЛОРГЕКСИДИН






відноситься до групи антисептиків, має антимікробну активність щодо грамнегативних та грампозитивних бактерій

### Спектр активності хлоргексидину:

Chlamidia spp., Ureaplasma spp., Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Staphylococcus spp., Streptococcus spp., дріжджі, дерматофіти, найпростіші (Trichomonas vaginalis)\*

Дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності та у період годування груддю\*

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ:

-  Гострі та хронічні вагініти  
Ендо/екзоцервіцити
-  Істинні ерозії шийки матки специфічної етіології
-  Після деструктивних методів лікування
-  Післяопераційний період
-  Післяпологовий період \*

\* Інструкція до застосування Біфлай



# Відчувай легкість та свободу!

Не є лікарським засобом. Засіб гігієнічно-профілактичний Біфлай. Перед застосуванням рекомендована консультація з лікарем та обов'язкове ознайомлення з інструкцією. Інформація про Біфлай призначена виключно для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах, присвячених медичній тематиці.

Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено.

За повною інформацією звертайтеся ТОВ «Ананта Медікеар Україна», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. + 38 (057) 739-03-09, [www.anantamedicare.com](http://www.anantamedicare.com)

# За межами дисбалансу: сучасні рішення для відновлення вагінальної мікробіоти

## За матеріалами конференції

У рамках семінару «Здоров'я жінки від А до Я» на тему «Сучасні питання репродуктивного здоров'я. Вагітність високого ризику» член Асоціації акушерів-гінекологів України, Асоціації акушерських анестезіологів України, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету Олена Миколаївна Носенко представила доповідь «Актуальні питання відновлення вагінальної мікробіоти», у якій розглянула сучасні аспекти ведення пацієток із вагінальними інфекціями з позицій доказової медицини.

**Ключові слова:** вагінальна мікробіота, лактобактерії, вагінальні інфекції, антисептик, хлоргексидин, пробіотик.



О.М. Носенко

На сьогодні одним із пріоритетних завдань у сфері охорони репродуктивного здоров'я є розробка ефективних підходів до лікування й профілактики вагінальних інфекцій, що дозволить знизити частоту ускладнень вагітності та пологів. При цьому все більшої ваги набуває проблема антибіотикорезистентності, тому лікарі дедалі частіше звертаються до альтернативних антисептичних препаратів. Водночас для досягнення стійкого терапевтичного ефекту важливе значення має відновлення нормальної вагінальної мікробіоти за допомогою сучасних пробіотиків із доведеною клінічною ефективністю.

Провідні міжнародні організації в галузі охорони здоров'я визнають високу ефективність сучасних антисептиків, зокрема катіонних, у лікуванні вагінальних інфекцій. На відміну від антибіотиків вони не порушують нормальну вагінальну мікрофлору, оскільки практично не впливають на лактобацили та місцевий імунітет. Доведено, що застосування антисептиків на першому етапі комплексної терапії дозволяє досягти швидкого клінічного ефекту. Проте для його закріплення необхідне відновлення нормальної мікробіоти піхви за допомогою пробіотиків. На підставі цього зазначається доцільність комбінованої поетапної терапії бактеріального вагінозу та вульвовагініту з використанням на першому етапі антисептика і пробіотичного препарату, що відновлює та підтримує нормальну мікрофлору піхви. На другому етапі для збереження нормальної мікробіоти піхви принципово важливою є також цілісність епітелію, яка може бути порушена не тільки при запальних процесах і травмі, а й при неадекватних гігієнічних заходах.

### Перший етап комплексної терапії вагінальних інфекцій — дія на етіологічний фактор

Для лікування вагінальних інфекцій у сучасному арсеналі лікаря акушера-гінеколога є низка антисептиків на основі хлоргексидину. Серед них добре зарекомендував себе препарат **Біфлай** у формі вагінальних супозиторіїв (виробництва компанії «Ананта»), який містить хлоргексидин і декспантенол. Хлоргексидин належить до групи катіонних антисептиків і має широкий спектр антимікробної дії щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також пригнічує ріст грибів і найпростіших. Якщо проаналізувати спектр активності хлоргексидину, можна побачити, що він ефективно діє на такі збудники вагінальних інфекцій, як хламідії, уреаплазми, кишкова паличка, гарднерели, мікоплазми, стафілококи, стрептококи, дріжджові гриби та найпростіші, зокрема трихомонади. При контакті зі слизовою оболонкою піхви хлоргексидин взаємодіє з поверхневими структурами бактеріальної клітини, порушуючи її осмотичну рівновагу, внаслідок чого відбувається її загибель. Крім того, хлоргексидин ефективно руйнує як планктонні форми мікроорганізмів, так і біоплівки та атипичні форми бактерій.

Важливою перевагою хлоргексидину порівняно з антибіотиками широкого спектра дії є те, що цей антисептик практично не впливає на представників нормальної вагінальної мікрофлори — лактобацили. Це зумовлено наявністю у клітинній стінці лактобацил ферментів ( $\alpha$ -глюкозидази, фосфатази), які перешкоджають абсорбції молекул хлоргексидину та його уражаючій дії. Крім того, дія хлоргексидину позитивно позначається на показниках місцевого імунітету завдяки зниженню рівня прозапальних цитокінів та підвищенню концентрації інтерферонів.

Наступним компонентом препарату **Біфлай** є декспантенол — похідне пантотенової кислоти, що має виражену регенеративну і протизапальну дію. Завдяки здатності нормалізувати клітинний метаболізм, а також стимулювати мітогенну активність і синтез колагену декспантенол сприяє відновленню цілісності слизової оболонки піхви та шийки матки після запальних процесів або травм. Ця властивість декспантенолу дозволяє застосовувати його у пацієток із ерозіями шийки матки, а також у комплексній терапії осіб із патологією шийки матки після різних деструктивних методів лікування.

Також як основа супозиторіїв **Біфлай** використовується макрогол — полімер поліетиленоксиду з молекулярною масою 1500. Завдяки високій молекулярній масі макрогол має виражену осмотичну та протимікробну активність: ефективно абсорбує патологічні виділення, очищаючи піхву від ексудату. Крім того, макрогол посилює проникнення та активність інших компонентів препарату у вогнищі запалення.

Отже, у складі супозиторіїв **Біфлай** поєднано три активні компоненти з різним механізмом дії: хлоргексидин проявляє антисептичні й антибактеріальні властивості; декспантенол чинить регенеруючий і протизапальний ефект; макрогол забезпечує водорозчинну основу з вираженою осмотичною та протимікробною активністю. Завдяки синергічній дії зазначених речовин **Біфлай** ефективно купірує вагінальні інфекції та дозволяє до застосування на будь-яких термінах вагітності й у період грудного вигодовування. Важливо також зазначити, що застосування препарату можливе під час менструації, проте більш доцільно розпочинати лікування після її закінчення.

Відповідно до інструкції, препарат застосовується інтравагінально по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 7-10 днів. За необхідності тривалість терапії може бути збільшена до 20 днів.

Показання до застосування препарату **Біфлай**:

- гострі та хронічні вагініти, ендocerвіцити, у тому числі ускладнені ектопією шийки матки;
- істинні ерозії шийки матки та піхви неспецифічної етіології (у складі комплексної терапії);
- післяопераційний та післяпологовий періоди з метою прискорення регенерації слизових оболонок жіночих статевих органів після різних деструктивних методів лікування (кріодеструкція, лазерна деструкція, коагуляція тощо).

### Другий етап комплексної терапії вагінальних інфекцій — відновлення вагінальної мікробіоти

Після першого етапу терапії вагінальних інфекцій із використанням антисептиків необхідно перейти до другого етапу — відновлення нормальної вагінальної мікрофлори за допомогою пробіотиків. Більшість пробіотичних препаратів, що містять лактобактерії та рекомендовані для акушерсько-гінекологічних цілей, при їх місцевому застосуванні активізують зростання дріжджоподібних грибів і підвищують ризик розвитку мікозів, які в останні роки набули значного поширення. Це потребує особливої обережності при виборі препарату у пацієток гінекологічного профілю, особливо під час вагітності. Вагінальний біотоп жінки легко колонізується кишковою мікрофлорою, тому інтравагінальна пробіотико-терапія не може сприяти досягненню стійкого клінічного ефекту без паралельного відновлення кишкового мікробіому.

У відповідності до наукового консенсусу бактеріальні штами сучасних пробіотиків, що застосовуються перорально при захворюваннях уrogenітального тракту у жінок, мають відповідати наступним критеріям:

- здатність виживати під час шлунково-кишкового транзиту;
- стійкість до впливу шлункового соку та жовчних солей;
- антимікробна активність проти потенційно патогенних бактерій;
- здатність зменшувати адгезію патогену до поверхонь;
- висока здатність приліплюватися до слизових і/або епітеліальної тканини людини.

Призначення пероральних пробіотиків при бактеріальному вагінозі має доказову базу починаючи з 2014 року (Donders G.G.G., 2014). Раніше Н. Kiss et al. (2007) оцінювали характеристики домінуючих видів лактобактерій, що колонізували піхву здорових вагітних жінок, для вивчення деяких їхніх фенотипових властивостей, а також для кращого розуміння потенційної ролі видів, які можуть бути пов'язані з інфекцією. Згідно з отриманими даними, 88,8% мікробіоти лактобактерій здорової вагітної в терміні 11-14 тижнів складають *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus rhamnosus*.

### Роль лактобактерій у збереженні вагінального мікробіому

Сучасні дані демонструють, що лактобактерії у вагінальному середовищі забезпечують важливі захисні функції проти патогенів, насамперед за рахунок:

- вироблення молочної кислоти та інших органічних кислот, які підтримують рівень рН у межах <4,5;
- високої адгезії до епітелію та агрегації з утворенням біоплівки;
- інгібування зв'язування та адгезії патогенних бактерій.

За результатами нещодавнього дослідження, метою якого було охарактеризувати бактеріальний склад піхви на різних термінах гестації та з'ясувати його взаємозв'язок із втратою вагітності в I і II триместрах, продемонстровано, що зниження лактобацилярної присутності та дисбаланс вагінального біоценозу є фактором ризику втрати вагітності, який може бути ідентифікований і скоригований (Al-Memar M., 2020).

Відомо, що прозапальні інтерлейкіни та простагландини підвищують активність ферментів (матриксних металопротеїназ 1 і 3), що руйнують колаген шийки матки, знижуючи її замикаючу функцію, і плодкових оболонок. Типовим результатом запального процесу у цервікальному каналі є переривання вагітності.

Вплив стану вагінального мікробіоценозу на результат вагітності підтверджується результатами досліджень (Donders G.G., 2009; Donati L., 2010), у яких було показано, що жінки з нормальною вагінальною мікрофлорою у I триместрі мають на 75% нижчий ризик передчасних пологів (до 35 тижнів) порівняно з вагітними із дисбіозом піхви. Відсутність *Lactobacillus spp.* у I триместрі корелює із підвищеним ризиком передчасних пологів у терміні між 25-м та 35-м тижнями вагітності. Наявні також дані, які підтверджують той факт, що нормальна мікрофлора піхви знижує ризик зараження ВІЛ. Так, дослідження вагінальної біоплівки 150 жінок репродуктивного віку та її взаємодії з вірусними частинками ВІЛ показало, що за високої присутності в біоплівці *L. crispatus* ризик інфікування значно знижувався.

Результати дослідження Н. Kiss et al. (2007) стали підставою для включення деяких штамів лактобактерій до складу препарату **Флоріум**<sup>®</sup> (виробництва компанії «Ананта»). **Флоріум**<sup>®</sup> — унікальна комбінація культур лактобактерій, максимально ідентична мікрофлорі піхви здорової жінки репродуктивного віку. Препарат включає наступні штами: *L. crispatus* LBV 88 (DSM 22566) — 4×10<sup>9</sup>; *L. rhamnosus* LBV 96 (DSM 22560) — 4×10<sup>9</sup>; *L. jensenii* LBV 116 (DSM 22567) 0,8×10<sup>9</sup>; *L. gasseri* LDV ISON (OSM 22583) — 1,2×10<sup>9</sup> (загалом 10 млрд колонієутворюючих одиниць).

**Флоріум**<sup>®</sup> містить культуру лактобактерій, поміщену в капсулу, яка захищає вміст від шкідливої дії соляної кислоти та ферментів шлунка. Остаточне розчинення капсули відбувається в кишечнику: у такий спосіб культура лактобактерій потрапляє у нижні відділи ШКТ, зокрема у пряму кишку (ампульний відділ). Остання є резервуаром для лактобактерій і через близькість до піхви виступає джерелом для заповнення в ній дефіциту лактобактерій. Відповідно до інструкції, препарат рекомендовано застосовувати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці та ввечері) за 30 хвилин до прийому їжі.

Отже, сучасні стратегії лікування вагінальних інфекцій передбачають комплексний підхід, який включає в себе два етапи. На першому етапі показане застосування засобів із антисептичною та антибактеріальною дією (**Біфлай**), після чого слідє другий етап, який забезпечує відновлення вагінальної мікрофлори за допомогою пробіотичних препаратів (**Флоріум**<sup>®</sup>).

Підготувала Анна Сочнева

# Лікування захворювань печінки під час вагітності

## Клінічні рекомендації EASL

**Захворювання печінки під час вагітності включають як гестаційну дисфункцію, так і гострі та хронічні печінкові розлади, що виникають випадково під час вагітності. Незалежно від того, асоційована вона з вагітністю чи вже існувала раніше, патологія печінки під час вагітності пов'язана зі значним ризиком захворюваності та смертності матері й плода. З огляду на це Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки (EASL) залучила групу експертів для розробки клінічних рекомендацій, заснованих на найкращих наявних доказах, щодо менеджменту захворювань печінки під час вагітності для гепатологів, гастроентерологів, акушерів-гінекологів, терапевтів та інших медичних працівників, які надають допомогу цій категорії пацієнтів.**

**Ключові слова:** вагітність, хронічні захворювання печінки, первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт, гепатит, гестаційні розлади печінки, преєклампсія, HELLP-синдром.

Серед жінок репродуктивного віку стрімко зростає кількість уже існуючих захворювань печінки. За даними Національного обстеження здоров'я та харчування США, поширеність хронічних захворювань печінки (ХЗП) серед жінок віком від 15 до 39 років зросла з 10,4% у 1988-1994 роках до 24,9% у 2007-2012 роках [1]. Як наслідок, все більше жінок з існуючими захворюваннями печінки розглядають можливість завагітніти. Для досягнення найкращих результатів такі жінки повинні мати можливість отримати консультування на прегравідарному етапі, щоб оптимізувати стан свого здоров'я та пролікувати захворювання до настання вагітності, а також отримати інформацію про вплив вагітності на їхнє захворювання та потенційні ризики для вагітності, пов'язані із патологією печінки. Багато препаратів, що застосовуються для лікування ХЗП, безпечні під час вагітності. Їх не слід раптово відмінити, оскільки це може спричинити клінічне погіршення. Однак деякі з них потребують відміни або заміни, тому це слід обговорити заздалегідь до настання вагітності.

Гестаційні розлади печінки, які вражають 3% вагітних, включають преєклампсію та HELLP-синдром (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів), гостру жирову дистрофію печінки вагітних, гіперемезис вагітних та внутрішньопечінковий холестаз вагітних. Ці розлади потребують негайного обстеження і лікування з метою зменшення захворюваності та смертності як матері, так і плода.

При діагностуванні захворювань печінки у вагітних жінок слід пам'ятати про нормальні фізіологічні та гормональні зміни, пов'язані з гестацією, які можуть імітувати ті, що спостерігаються у жінок із ХЗП. Гіпердинамічний кровообіг є поширеним явищем під час вагітності через збільшення серцевого викиду та об'єму циркулюючої крові, що супроводжується зниженням периферичного опору судин. Таким чином, фізикальне обстеження може виявити ознаки гіпердинамічного кровообігу, а також клінічні ознаки, які зазвичай асоціюються із захворюваннями печінки, наприклад долонну еритему та павутиноподібні некуси (ймовірно, посилені через гіперестрогенний стан під час вагітності). Біохімічні та гематологічні показники сироватки крові також можуть змінюватися під час вагітності. Обстеження, що включають візуалізаційне, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, езофагогастродуоденоскопію та біопсію печінки, можна проводити під час вагітності, якщо вважається, що користь від них переважає ризик.

### Наявні до вагітності захворювання печінки Раніше діагностована холестатична хвороба печінки

Жінкам із діагностованими до вагітності холестатичними захворюваннями слід повідомити, що під час гестації приблизно у 50% випадків у них може погіршитися або з'явитися свербіж, проте здебільшого функція печінки залишатиметься стабільною. Разом із тим до 70% жінок мають післяпологове погіршення сироваткових печінкових тестів. Пацієнткам також слід проінформувати про те, що при первинному біліарному холангіті (ПБХ) та первинному склерозуючому холангіті (ПСХ) частіше відбуваються передчасні пологи, а також знижується рівень живонароджуваності (рівень доказовості [РД] – 3, сила рекомендації [СР] – сильна).

У 50% вагітних із погіршенням або появою свербіжу слід провести повторне вимірювання загального рівня жовчних кислот у сироватці крові, оскільки його підвищення асоціюється зі скороченням терміну вагітності при вже існуючих холестатичних розладах печінки (РД – 5, СР – сильна).

Клінічні рекомендації щодо лікування включають:

- Прийом урсодезоксихолевої кислоти слід продовжувати під час вагітності при ПБХ (і ПСХ, якщо лікується), оскільки вона безпечна під час вагітності та грудного вигодовування (РД – 4, СР – сильна).

- Застосування обетихолевої кислоти на даний час не рекомендовано під час вагітності та в період лактації у жінок

із ПБХ або ПСХ через відсутність даних щодо її безпечності, натомість як фібрати можна призначати після I триместру, якщо клінічні фахівці вважають, що користь переважає ризику (РД – 5, СР – відкрита).

- Дефіцит вітаміну К, пов'язаний із холестазом і/або застосуванням аніонообмінних смол або рифампіцину, слід коригувати (РД – 5, СР – сильна).

- У жінок, у яких свербіж з'явився вперше або погіршується, рекомендовані схеми лікування включають рифампіцин (300-600 мг/добу) та аніонообмінні смоли (холестирамін 4-8 г/добу або колестипол 5-10 г/добу), причому останні приймають щонайменше через 4 год після урсодезоксихолевої кислоти (РД – 4, СР – слабка).

Візуалізаційні дослідження за допомогою ультразвукової діагностики або магнітно-резонансної холангіопанкреатографії рекомендовані при ПСХ, коли погіршується холестаз, щоб виключити обструкцію жовчними каменями або прогресування стриктур до високого ступеня звуження, доступних для ендоскопічної балонної дилатації (РД – 4, СР – сильна).

### Медикаментозно-індуковане захворювання печінки

Ретельний анамнез попереднього або поточного вживання рецептурних і безрецептурних лікарських засобів та рослинних препаратів необхідний у будь-якому випадку незрозумілого підвищення рівня печінкових проб у сироватці крові (РД – 5, СР – сильна).

### Алкогольна хвороба печінки

Вагітні мають проходити скринінг на вживання алкоголю та за необхідності бути направлені на лікування (РД – 4, СР – сильна). Жінкам із алкогольною хворобою печінки рекомендовано відкласти зачаття до відмови від вживання алкоголю (РД – 4, СР – сильна).

Вибір медикаментів для лікування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю під час вагітності, має бути індивідуальним; слід уникати дисульфіраму, а розгляд інших препаратів, наприклад налтрексону або акампросату, має включати ретельне зважування ризиків вживання алкоголю порівняно з ризиками медикаментозного впливу (РД – 5, СР – відкрита).

### Пухлини печінки

Вагітність не збільшує ризик ускладнень, пов'язаних із пухлиною, у жінок із гепатоцелюлярними аденомами діаметром <5 см. Тому додаткові втручання не рекомендовані. Однак деякі пухлини можуть збільшуватися в розмірах. У таких випадках показана ультразвукова діагностика (РД – 1, СР – сильна). Жінки із гепатоцелюлярною аденомою діаметром >5 см, які планують вагітність, повинні, за можливості, пройти лікування до вагітності, оскільки ці пухлини пов'язані з підвищеним ризиком зростання та виникнення кровотеч (РД – 2, СР – сильна).

### Гемангіома

Жінок із гемангіомами (навіть великими за розмірами) слід поінформувати про те, що ці пухлини не перешкоджають вагітності (РД – 4, СР – сильна). Візуалізаційне дослідження рекомендоване під час кожного триместру вагітності для моніторингу розміру гемангіоми в осіб із високим ризиком її розриву (велика або екзофітна) (РД – 4, СР – сильна).

### Вогнищева вузлова гіперплазія

Жінкам із вогнищевою вузловою гіперплазією слід повідомити, що вагітність не протипоказана, а вагінальні пологи не пов'язані з підвищеним ризиком (РД – 4, СР – сильна). Візуалізаційне дослідження зазвичай не рекомендоване для моніторингу розміру вогнищевої вузлової гіперплазії під час вагітності (РД – 4, СР – відкрита).

### Гепатоцелюлярна карцинома

Слід проводити ультразвукове спостереження на предмет виявлення гепатоцелюлярної карциноми у пацієнток із цирозом печінки (РД – 4, СР – сильна). Для виявлення

вогнищевих уражень у вагітних, які належать до групи ризику рецидивуючої гепатоцелюлярної карциноми, потрібно проводити ретельне спостереження за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини або магнітно-резонансної томографії у кожному триместрі вагітності (РД – 4, СР – сильна).

У жінок із гепатоцелюлярною карциномою лікування за допомогою хірургічного втручання, радіочастотної абляції або іншої потенційно ефективної терапевтичної методики має бути індивідуалізоване відповідно до терміну вагітності, локалізації та розміру пухлини (РД – 4, СР – сильна). Жінки з гепатоцелюлярною карциномою мають бути проінформовані про те, що спонтанні та індуковані вагінальні пологи їм не протипоказані (РД – 4, СР – сильна).

### Холангіокарцинома

Жінки з холангіокарциномою під час вагітності повинні пройти індивідуалізоване обстеження мультидисциплінарною командою, щоб розглянути діагностичні й терапевтичні стратегії, засновані на симптомах та прогнозі (РД – 4, СР – сильна).

### Метастатичні ураження печінки

У вагітних пацієнток із позапечінковим раком із метастазами в печінку в анамнезі рекомендоване ультразвукове спостереження й, у разі виявлення метастазів, ретельне мультидисциплінарне спостереження, що включає дотримання рекомендованого онкологічного лікування у невагітних жінок у разі виявлення метастазів (РД – 4, СР – сильна).

### Вагітність при аутоімунному гепатиті

Терапію преднізолоном, будесонідом та тіопуринами слід продовжувати під час вагітності, як і у невагітних жінок, та призначати при появі аутоімунного гепатиту, оскільки лікування асоціюється з кращими наслідками для матері та плода (РД – 3, СР – сильна). Імуносупресивні препарати з хорошим профілем безпеки слід продовжувати приймати протягом усього періоду вагітності. Аутоімунний гепатит може погіршитися після пологів, тому імуносупресивну терапію слід пролонгувати й розглянути підвищення дози через ризик виникнення спалахів хвороби (РД – 5, СР – сильна).

Жінок із аутоімунним гепатитом слід проінформувати про те, що вони мають підвищений ризик гестаційного діабету, гіпертензивних розладів вагітності, передчасних пологів та затримки розвитку плода, а також потребують ретельного акушерського нагляду зі скринінгом для прогнозування та управління ризиками цих розладів (РД – 2, СР – сильна).

### Асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки

У жінок репродуктивного віку зі стеатозом печінки, асоційованим із метаболічною дисфункцією, консультування перед зачаттям має включати аналізування ризиків для матері та плода, пов'язаних із надмірною вагою/ожирінням і/або наявністю цукрового діабету. Неінвазивний скринінг фіброзу печінки перед вагітністю рекомендовано проводити з використанням найнадійніших тестів, доступних для жінок репродуктивного віку (РД – 2, СР – відкрита).

Лікування супутніх метаболічних захворювань слід оптимізувати у жінок зі стеатозом печінки, асоційованим із порушенням метаболічної функції, до зачаття і продовжувати під час вагітності (РД – 3, СР – сильна). Рекомендована модифікація способу життя, включаючи дієтичні рекомендації, як і для невагітних (РД – 3, СР – сильна). Таких жінок слід вести як групу з підвищеним ризиком гестаційного діабету та гіпертонічної хвороби під час вагітності з використанням відповідних національних скринінгових протоколів, включаючи моніторинг показників функції печінки (РД – 3, СР – відкрита). Заохочується грудне вигодовування у жінок зі стеатозом печінки, асоційованим із метаболічною дисфункцією (РД – 3, СР – сильна).

### Хвороба Вільсона

Жінки із хворобою Вільсона повинні продовжувати терапію цинком, D-пеніциламіном і триентином зі зниженням дози хелаторів у II та III триместрах вагітності (РД – 4, СР – сильна).

### Цироз печінки та портальна гіпертензія

Пацієнтки мають пройти консультування перед вагітністю з розрахуванням ступенів ризику, щоб охарактеризувати їхній профіль ризику та визначити ймовірність ускладнень до вагітності (РД – 3, СР – сильна).

Лікування вагітних із портальною гіпертензією включає наступні кроки:

- Прийом β-блокаторів слід розпочати або продовжити під час вагітності для первинної або вторинної профілактики варикозних кровотеч за умови відсутності протипоказань (РД – 2, СР – сильна).
- Пацієнткам із встановленим цирозом печінки або портальною гіпертензією слід пройти скринінгову ендоскопію протягом 1 року до зачаття для оцінки наявності клінічно значущих варикозних вен і призначення первинної профілактики (РД – 4, СР – сильна).
- Під час вагітності слід проводити належне ендоскопічне спостереження за жінками з ризиком розвитку клінічно значущих варикозних вузлів, а варикозні вузли високого ризику підлягають ендоскопічному бандажному лігуванню (РД – 4, СР – сильна).

Розродження слід проводити за акушерськими показаннями, беручи до уваги тяжкість та поширення портальної гіпертензії, включаючи розмір/тяжкість варикозного розширення вен стравоходу, шлунка та тазових варикозних вен (РД – 5, СР – сильна).

### Судинні захворювання печінки

Жінок із судинними захворюваннями печінки можна проконсультувати про те, що цей стан пов'язаний із передчасними пологам та оперативним розродженням (РД – 4, СР – слабка).

### Посттрансплантаційний менеджмент

Жінки, які отримали трансплантат печінки, мають бути проінформовані про те, що відкладання вагітності щонайменше на 1 рік після трансплантації пов'язане з покращенням результатів для матері та плода (РД – 3, СР – сильна). Під час вагітності слід регулярно перевіряти маркери відторгнення у крові та відповідно титрувати імуносупресивні препарати (РД – 4, СР – сильна).

Клініцисти повинні частіше оглядати вагітних реципієнток трансплантата печінки, оскільки вони належать до групи ризику гестаційних розладів у матері, включаючи гестаційну гіпертензію, преєклампсію, гестаційний діабет, холестаза та гостре ураження нирок. Крім того, у I триместрі слід розпочинати терапію низькими дозами аспірину для профілактики преєклампсії (РД – 1, СР – сильна).

Лікарі, які надають допологову допомогу вагітним реципієнткам трансплантата печінки, повинні забезпечити посилене спостереження за несприятливими наслідками вагітності, включаючи передчасні пологи та затримку розвитку плода (РД – 2, СР – сильна).

Медикаментозне лікування жінок із трансплантатом печінки включає наступні рекомендації:

- Імуносупресивні препарати – азатіоприн, циклоспорин, такролімус і преднізолон не слід відмінити у вагітних (РД – 3, СР – сильна).
- Мікофенолату мофетил є тератогенним, тому його прийом слід припинити щонайменше за 12 тижнів до зачаття (РД – 3, СР – сильна).
- Жінки, які застосовують циклоспорин і такролімус, мають перебувати під ретельним наглядом через ризик артеріальної гіпертензії та преєклампсії протягом усієї вагітності (РД – 3, СР – сильна).
- Жінки, які приймають глюкокортикоїди, повинні проходити скринінг на гестаційний діабет (РД – 2, СР – сильна).
- Лікарі повинні знати, що жінки, які приймають >5 мг преднізолону на добу протягом більш ніж 3 тижнів, мають підвищений ризик пригнічення функції надниркових залоз, тому слід розглянути можливість підвищення дози глюкокортикоїдів під час пологів, а також за наявності інтенсивної інфекції, блювання або гіперемезису вагітних (РД – 2, СР – сильна).

### Вірусні захворювання печінки

У вагітних жінок із гострим гепатитом А кесарів розтин не рекомендований, якщо немає акушерських показань (РД – 4, СР – сильна). Також немає протипоказань до грудного вигодовування (РД – 4, СР – сильна). Активна або пасивна імунізація новонароджених від матерів, хворих на гострий гепатит А, зазвичай не рекомендована (РД – 5, СР – слабка).

Кесарів розтин не рекомендований для зниження ризику передачі вірусу гепатиту В (ВГВ) від матері до дитини у НВsAg-позитивних жінок (РД – 1, СР – сильна). Кесарів розтин може бути рекомендований лише азіатським НВsAg-позитивним жінкам із високим титром ДНК ВГВ, які не отримували противірусної терапії під час вагітності (РД – 1, СР – відкрита). Крім цього, грудне вигодовування немовлят, народжених НВsAg-позитивними матерями, не повинно знеохочуватись (за винятком випадків, коли у матерів із виявленою ДНК ВГВ є тріщини на сосках і/або в немовляти наявні виразки в ротовій порожнині) (РД – 1, СР – сильна).

Оскільки передача ВГВ від матері до дитини відбувається рідко, а профілактика інфікування ВГВ є ефективною для запобігання інфікуванню вірусом гепатиту D (ВГD),

рекомендації щодо ведення пологів у вагітних з коінфекцією ВГВ/ВГD мають бути такими ж, як і у жінок, інфікованих ВГВ (РД – 5, СР – сильна). Грудне вигодовування немовлят, народжених коінфікованими ВГВ/ВГD матерями, є безпечним (РД – 1, СР – сильна).

Тестування на вірус гепатиту С (ВГС) у вагітних рекомендовано проводити в рамках антенатального нагляду (РД – 2, СР – сильна). Кесарів розтин не слід рекомендувати для зниження ризику передачі ВГС від матері до дитини у жінок з ізольованою інфекцією, спричиненою ВГС, оскільки він не зменшує перинатальну передачу ВГС (РД – 3, СР – сильна). У жінок із коінфікуванням ВГС/ВІЛ рішення щодо способу розродження може бути індивідуалізоване залежно від наявності РНК ВІЛ та РНК ВГС (РД – 3, СР – слабка). Не слід перешкоджати грудному вигодовуванню у ВГС-інфікованих матерів, а також у жінок із коінфікуванням ВГС/ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (РД – 3, СР – сильна).

У жінок, інфікованих ВГС, можна проводити амніоцентез як інвазивну пренатальну діагностичну процедуру, якщо можливість неінвазивного пренатального тестування була виключена (РД – 4, СР – сильна).

Не слід уникати вагінальних пологів у жінок, інфікованих вірусом гепатиту Е (ВГЕ), і перешкоджати грудному вигодовуванню немовлят, народжених безсимптомними ВГЕ-інфікованими матерями (РД – 4, СР – сильна).

Допологове введення імуноглобуліну проти гепатиту В у вагітних жінок, інфікованих ВГВ, не рекомендоване, оскільки він не є ефективним у зниженні передачі ВГВ від матері до дитини незалежно від титру ДНК ВГВ у матері (РД – 2, СР – сильна).

Вагітні жінки з рівнем ДНК ВГВ вище 200 000 МО/мл або НВeAg-позитивні вагітні повинні розпочати противірусну профілактику тенофовіру дизопроксилу фумаратом на 24–28-му тижні гестації та продовжувати її до 12 тижнів після пологів (РД – 1, СР – сильна).

Вагітним із хронічною інфекцією, спричиненою ВГВ, та розвиненим фіброзом або цирозом печінки рекомендована терапія тенофовіром (РД – 2, СР – сильна), а тим, хто отримує противірусне лікування тенофовіром, слід його продовжувати (РД – 2, СР – сильна).

Грудне вигодовування немовлят, народжених матерями, які отримували тенофовір, є безпечним і не повинно знеохочуватись (РД – 1, СР – сильна).

НВeAg-позитивні вагітні або жінки з високим рівнем ДНК ВГВ (>5,3 log<sub>10</sub> МО/мл) мають бути проконсультовані щодо високого ризику передачі ВГВ, пов'язаного з амніоцентезом, і про те, що перевага віддається неінвазивному пренатальному тестуванню (РД – 2, СР – сильна). Рекомендовано проводити скринінг на НВsAg у I триместрі вагітності, оскільки це важливо для розпізнавання та зниження ризику передачі ВГВ від матері до дитини (РД – 1, СР – сильна), а кількісне визначення НВsAg може бути точним предиктором рівня ДНК ВГВ (РД – 2, СР – сильна).

Жінки репродуктивного віку із ВГС мають бути обстежені та проконсультовані щодо проходження противірусного лікування до вагітності або після пологів та під час грудного вигодовування (РД – 1, СР – сильна). За необхідності противірусну терапію препаратами прямої дії можна розглядати під час вагітності після ретельного обговорення з вагітною потенційних ризиків і переваг лікування, що включає консультації мультидисциплінарної команди (у тому числі фахівців із гепатології та акушерства) (РД – 4, СР – слабка).

Рекомендована вакцинація вагітних жінок, які належать до групи ризику інфікування вірусом гепатиту А під час вагітності (РД – 3, СР – сильна). Як вакцина проти гепатиту А, так й імуноглобулін для постконтактної профілактики можуть застосовуватись під час вагітності (РД – 2, СР – сильна).

Вилучення плода (передчасні пологи або медикаментозне переривання вагітності) може розглядатись як захід зниження материнської захворюваності та смертності у матерів із гострим тяжким гепатитом Е та енцефалопатією I-III ступеня (РД – 4, СР – слабка).

### Гестаційні розлади печінки Преєклампсія та HELLP-синдром

HELLP-синдром слід розглядати як прояв тяжкої преєклампсії. Рекомендовано оцінювати сироваткові печінкові проби, оскільки відхилення від норми часто асоціюється з несприятливими наслідками для матері при HELLP-синдромі, але вони не мають використовуватись ізольовано для вибору підходу до лікування (РД – 3, СР – сильна).

Переливання тромбоцитів слід розглядати у вагітних із кількістю тромбоцитів <100×10<sup>9</sup>/л, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком порушення коагуляції та несприятливих наслідків для матері, асоційованих із преєклампсією (РД – 2, СР – сильна). У жінок із преєклампсією материнське обстеження має включати оцінку клінічних ознак, а також біохімічні аналізи, як рекомендовано в акушерських настановах (РД – 1, СР – сильна).

Жінкам, в анамнезі яких був HELLP-синдром, рекомендовано проходити скринінг у I триместрі для оцінки ризику ранньої преєклампсії (РД – 4, СР – слабка). За відсутності протипоказань, після скринінгу I триместру на передчасну преєклампсію, жінки, які належать до групи високого ризику, мають отримувати профілактику аспірином починаючи до 16+0 тижнів вагітності у дозі 150 мг, яку слід приймати щовечора до 36 тижнів вагітності, коли відбудуться пологи або коли буде діагностовано преєклампсію/ДВЗ-синдром (РД – 1, СР – сильна).

У жінок із низьким споживанням кальцію (<800 мг/добу) рекомендовані замісна терапія препаратами кальцію (≤1 г елементарного кальцію/добу) або прийом добавок кальцію (1,5–2 г елементарного кальцію/добу), оскільки це може зменшити тягар як ранньої, так і пізньої преєклампсії (РД – 2, СР – слабка).

У жінок із HELLP-синдромом, які мають нетяжку гіпертензію, лікування слід розпочинати з перорального прийому лабеталолу, ніфедипіну або метилдопи (РД – 1, СР – сильна). Жінкам із тяжкою гіпертензією слід терміново призначити антигіпертензивну терапію з пероральним використанням лабеталолу, ніфедипіну або метилдопи. Може знадобитись внутрішньовенна терапія лабеталолом або гідралазином (РД – 2, СР – сильна).

Магнію сульфат слід призначити жінкам із HELLP-синдромом та супутньою тяжкою артеріальною гіпертензією для профілактики екламптичних нападів (РД – 1, СР – сильна), а також як нейропротекторний засіб при передчасній преєклампсії, якщо пологи мають відбутись до 32 тижнів вагітності. Доза має відповідати національним рекомендаціям (РД – 2, СР – сильна). Лікування кортикостероїдами не має призначатись для покращення наслідків для матері при HELLP-синдромі (РД – 1, СР – сильна). Високі дози дексаметазону або бетаметазону слід призначити відповідно до національних настанов для прискорення дозрівання легень плода, якщо вагітність, ускладнена HELLP-синдромом, має бути розроджена до 35 тижнів гестації (РД – 1, СР – сильна). Жінок із HELLP-синдромом слід негайно розроджувати після корекції материнської коагулопатії та тяжкої гіпертензії, оскільки існують докази погіршення наслідків для матері, якщо цього не зробити (РД – 2, СР – сильна).

У ретроспективному одноцентровому дослідженні S. Wang et al. (2017), що включало 52 жінки, ті, хто набрав >7 балів за критеріями Свонсі (таблиця), мали підвищений ризик мертвородження, потреби в постійному очищенні крові та післяпологової кровотечі.

Таблиця. Критерії Свонсі гострої жирової дистрофії печінки у вагітних

|   |
|---|
| Блювання  |
| Біль у животі   |
| Полідипсія/поліурія   |
| Енцефалопатія   |
| Білірубін >0,8 мг/дл (14 мкмоль/л)  |
| Гіпоглікемія <2 мг/дл (<4 ммоль/л)  |
| Сечова кислота >5,7 мг/дл (>340 мкмоль/л)   |
| Лейкоцитоз (>11×10 <sup>6</sup> /л), асцит або яскрава печінка на УЗД                         |
| АЛТ або АСТ >42 МО/л  |
| Аміак >27,5 мг/дл (>47 мкмоль/л)  |
| Креатинін >1,7 мг/дл (>150 мкмоль/л)  |
| Коагулопатія (протромбіновий час >14 с або активований частковий тромбoplastиновий час >34 с) |
| Мікроецикулярний стеатоз при біопсії печінки  |

Частота печінкових розладів у жінок репродуктивного віку зростає, тому існує клінічна потреба в розробці настанов, які ґрунтуються на надійних, достовірних даних досліджень. Хоча доказова база для деяких рекомендацій є сильною, дані на підтримку інших рекомендацій є обмеженими.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала Єлизавета Лисицька

За матеріалами: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023 Sep;79(3):768-828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006.

**З М І С Т**

**АКУШЕРСТВО**

**Фолати і репродуктивне здоров'я: перспективи досліджень та практичні рекомендації**

За матеріалами конференції  
Г.І. Резніченко

Жіноча репродуктивна система тонко реагує на несприятливі зовнішні та внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, що не завжди носять позитивний характер. Зв'язок порушень репродуктивної функції зі стресом був відзначений іще задовго до виникнення самого терміну «стрес». Десятками досліджень було встановлено, що рівні естрогенів визначають особливості реакції на стрес і психоемоційний стан жінки, а отже, ці параметри можуть змінюватися залежно від віку, зовнішніх впливів та інших модулюючих чинників. Як за сучасних умов зберегти репродуктивне здоров'я жінки, підвищити шанси на успішну вагітність і покращити перебіг вагітності високого ризику, розповіла професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук Галина Іванівна Резніченко в доповіді «Відновлення репродуктивного здоров'я українок у сучасних умовах», що була представлена у циклі навчальних семінарів «Здоров'я жінки від А до Я» в онлайн-режимі 21-23 вересня. . . . . 17-18

**Фетальне програмування, фолати та холін: перспективи здоров'я майбутніх поколінь**

За матеріалами конференції  
Н.Ю. Педаченко, Г.В. Сторчак, М.Є. Маменко

Технології сучасної репродуктивної медицини сьогодні сфокусовані на важливості прегравідарної підготовки вагітних, у контексті якої особлива увага приділяється оптимізації фолатного обміну та реалізації стратегії епігенетики. Науково-практична конференція «Вагітність високого ризику: основні акушерські проблеми», що відбулася 13-14 жовтня, включала в себе сесію, присвячену темі «Дбаємо про майбутнє держави. Що мають врахувати гінекологи, репродуктологи та педіатри для народження здорових малюків», у рамках якої провідні експерти галузі торкнулися важливої теми – збереження репродуктивного здоров'я та профілактики ускладнень вагітності. . . . . 25

**ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ**

**Папіломавірусна інфекція та легкі цервікальні інтраепітеліальні неоплазії: як уникнути прогресування передракового процесу**

За матеріалами конференції  
В.О. Потапов

У рамках науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки: від теорії до практики», яка відбулася 18 жовтня, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов у своїй доповіді висвітлив проблему менеджменту пацієнток із папіломавірусною інфекцією з/без легкого ураження епітелію шийки матки. . . . . 29

**МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ**

**Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз у дітей**

І.В. Бабік

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКНЗ) – це група аутосомно-рецесивних захворювань, що зумовлені дефіцитом ферментів, які беруть участь у синтезі кортизолу, альдостерону чи обох цих гормонів. Лікування ВГКНЗ спрямоване на заміщення недостатньої кількості гормонів надниркових залоз. У разі належної замісної гормональної терапії можна очікувати нормального здорового розвитку дитини. . . . . 3

**Лікування захворювань печінки під час вагітності**

Клінічні рекомендації EASL

Захворювання печінки під час вагітності включають як гестаційну дисфункцію, так і гострі та хронічні печінкові розлади, що виникають випадково під час вагітності. Незалежно від того, асоційована вона з вагітністю чи вже існувала раніше, патологія печінки під час вагітності пов'язана зі значним ризиком захворюваності та смертності матері й плода. Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки (EASL) залучила групу експертів для розробки клінічних рекомендацій, заснованих на найкращих наявних доказах, щодо менеджменту захворювань печінки під час вагітності для гепатологів, гастроентерологів, акушерів-гінекологів, терапевтів та інших медичних працівників, які надають допомогу цій категорії пацієнтів. . . . . 12-13

**Роль психологічної підтримки у комплексному лікуванні онкологічних захворювань**

Є.В. Кущевий

ВООЗ визначає онкологічні захворювання як одну з провідних причин смерті у світі. У деяких публікаціях онкологічні захворювання трактують як екстремальні та кризові ситуації, оскільки ці хвороби виникають раптово, несуть загрозу життю, при них неможливо контролювати ситуацію, майбутнє стає невизначеним, а звична картина світу руйнується. Адекватним вирішенням екстремальних і кризових ситуацій є поступове відновлення психічного балансу, і саме тому психологічна підтримка пацієнтів онкологічного профілю є дуже важливою складовою комплексного лікування онкологічного захворювання. Лікар-гематолог та онколог, медичний психолог Євген Вікторович Кущевий із понад 20-річним досвідом роботи з пацієнтами онкологічного профілю розповів нашій редакції про вплив психологічної підтримки на результати лікування. . . . . 30-31

**Результати новітніх досліджень у галузі здоров'я жінки та плода, які привернули увагу практикуючого лікаря**

М.В. Майоров

У публікації представлено огляд нещодавніх досліджень у галузі акушерства та гінекології, що, зокрема, стосуються змін у тактиці ведення вагітності й післяпологового періоду у пацієнток з екстрагенітальною патологією, переконань лікарів різних спеціалізацій щодо механізмів дії контрацепції, а також сучасних консервативних методів лікування нетримання сечі у жінок. . . . . 32-33

**Анкета читача** Здоров'я України

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**Медична газета «Здоров'я України»,  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.**

**Вкажіть відомості, необхідні  
для відправки тематичного номера  
«Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»**



Прізвище, ім'я, по батькові . . . . .

Спеціальність, місце роботи . . . . .

Індекс . . . . .

Місто . . . . .

Село . . . . .

Район . . . . . область . . . . .

Вулиця . . . . . буд. . . . .

корпус . . . . . квартира . . . . .

Телефон: дом. . . . .

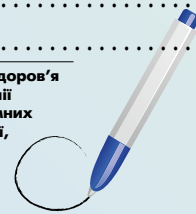
роб. . . . .

моб. . . . .

E-mail: . . . . .

\* Я добровільно передаю зазначені в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Також даю згоду на їх використання для отримання від компанії (пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних до бази даних компанії, необмежене у часі зберігання даних.

Підпис \_\_\_\_\_



**Нам важливо знати Вашу думку!**

Чи сподобався Вам тематичний номер  
«Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»? . . . . .

Назвіть три кращих матеріали номера . . . . .

1. . . . .

2. . . . .

3. . . . .

Які теми, на Ваш погляд, можна розглянути в наступних номерах? . . . . .

Публікації яких авторів Вам хотілося б бачити? . . . . .

Чи хотіли б Ви стати автором статті для тематичного номера «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»? . . . . .

На яку тему? . . . . .

Чи є для Вас наше видання ефективним у підвищенні лікарської кваліфікації? . . . . .

*Відповісти на дані запитання  
ви можете також онлайн,  
відсканувавши QR-код*



# Психоемоційний стрес та його вплив на репродуктивне здоров'я жінки

За матеріалами конференції

**Хронічний психоемоційний стрес чинить негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінок, призводячи до розладів менструального циклу, гормональних порушень, безпліддя, ускладнень вагітності та пологів. В умовах перманентного стресу, викликаного воєнними діями, соціально-економічною кризою, особливого значення набуває застосування безпечних й ефективних методів фармакологічної корекції стресу та його наслідків. У рамках медичного форуму «Жінка та війна: формули виживання. Частина 11» лікар акушер-гінеколог медичного центру «Медейра» (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Василівна Нідельчук представила доповідь «Хронічний стрес в умовах війни та здоров'я жінки: можливості корекції у клінічній практиці акушера-гінеколога», у якій розглянула сучасні аспекти корекції психоемоційного стресу з позицій біорегуляційної медицини. **Ключові слова:** психоемоційний стрес, репродуктивне здоров'я, комплексні біорегуляційні препарати, Клімакт-Хеель®, Оваріум композитум, Мулімен®.**

Хронічний стрес є однією з найактуальніших проблем сучасного суспільства. В умовах політичної та економічної нестабільності, постійних загроз та невизначеності більшість населення нашої країни, особливо жінки, перебувають у стані перманентного стресу, що призводить до розвитку й загострення широкого спектра захворювань, у тому числі порушень репродуктивної системи.

Стрес є неспецифічною (загальною) реакцією організму у відповідь на вплив різноманітних несприятливих факторів – стресорів. Ці фактори можуть бути як фізичними (травма, інфекція, екстремальні температури), так і психоемоційними (конфлікти, небезпека, невизначеність). Термін «стрес» у фізіологію та психологію вперше ввів у 1932 році Волтер Бредфорд Кеннон у своїх класичних роботах з універсальної реакції «боротись чи втікати» (англ. fight-or-flight response). Досить часто авторство терміну передають відомому канадському фізіологу Гансу Сельє, проте використовувати саме поняття стресу він почав лише у 1946 році для пояснення загального адаптаційного напруження.

Виділяють три стадії розвитку стресової реакції (за Г. Сельє). Перша стадія – тривожності, що характеризується занепокоєнням, підвищеною збудливістю, емоційною напругою. Активуються симпатична нервова система та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, підвищуються рівні гормонів стресу – адреналіну, норадреналіну, кортизолу. Це мобілізує організм для подолання небезпеки. Друга стадія – резистентності, пристосування до стресора. Вона супроводжується гіпертрофією кори наднирників, стійким підвищенням секреції кортикостероїдів та катехоламінів. Організм намагається компенсувати напруження регуляторних систем. Третя стадія характеризується виснаженням. На цій стадії захисно-приспосувальні можливості організму вичерпані: спостерігаються стійкі порушення у роботі ендокринної, нервової, серцево-судинної та інших систем. Розвиваються психосоматичні захворювання. Наслідком тривалого стресу може бути розлад адаптації, виснаження і соматичні розлади. Отже, стресова реакція проходить певні стадії – від мобілізації пристосувальних механізмів до їх виснаження та розвитку (за умови тривалої дії стресорів) патологічних змін. Своєчасна діагностика стадії стресу дозволяє запобігти небажаним наслідкам шляхом адекватної терапії та реабілітації.

Стрес викликає активацію нейроендокринної та симпато-адреналової систем, що призводить до виділення у кров таких гормонів, як кортизол, адреналін, норадреналін. Це допомагає мобілізувати ресурси організму для подолання загрозованої ситуації. Однак тривалий стрес виснажує ці системи й призводить до розладів адаптації та підвищеного ризику захворювань. Гормони стресу впливають на всі системи організму, у тому числі на репродуктивну. Зокрема, надмірна концентрація кортизолу пригнічує роботу репродуктивної системи, знижуючи синтез статевих гормонів і призводячи до порушення менструального циклу. Також у жінок під час стресу часто спостерігається функціональна гіперпролактинемія, коли рівень пролактину залишається в межах норми, але він чинить негативний вплив на репродуктивну функцію. Згідно з результатами досліджень, у жінок стресові розлади виникають у три рази частіше, ніж у чоловіків. Характер реакції на стрес і психоемоційний стан жінки значною мірою визначаються рівнем естрогенів та фазою менструального циклу. Тому жіночий організм більш чутливий до дії стресу і швидше виснажується.

Основні ознаки хронічного стресу:

- постійна втома, виснаження;
- тривожність, панічні атаки;
- відчуття пригніченості;

- посилення або виникнення залежностей (алкоголь, куріння тощо);
- головний біль, розлади сну;
- порушення пам'яті, концентрації уваги;
- м'язовий біль, порушення координації;
- загострення хронічних захворювань.

Репродуктивна система жінки дуже чутлива до дії стресу, що зумовлено особливостями фізіології. По-перше, жіночий організм має циклічний характер функціонування, що визначається менструальним циклом. Стан репродуктивної системи тісно пов'язаний із коливаннями рівнів статевих гормонів – естрогенів і прогестерону. Тому жінки більш чутливі до стресу у другу фазу циклу, коли рівень гормонів знижується. По-друге, естрогени мають стимулюючий вплив на стрес-реалізуючі системи організму. Вони підвищують чутливість до катехоламінів і кортикостероїдів. Тому у відповідь на стрес у жінок спостерігається більш виражена реакція з боку симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем. По-третє, стрес впливає на різні ланки регуляції менструальної й дітородної функції. Він пригнічує секрецію гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ) гіпоталамусом, що призводить до зниження синтезу фолікулоstimулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів гіпофізом. Порушується процес дозрівання фолікулів у яєчниках (Gallucci W.T., 1993; Татарчук Т.Ф., 2006). Крім того, надлишок кортизолу гальмує синтез яєчниками естрадіолу й прогестерону, знижує чутливість матки до естрогенів, погіршує утилізацію глюкози репродуктивними тканинами.

Як зазначалося, під впливом стресу відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпато-адреналової системи. Норадренергічні нейрони блакитної плями стовбура мозку стимулюють секрецію кортикотропін-рилізінг-гормона гіпоталамусом, що веде до виділення адренотропічного гормону гіпофізом та синтезу глюкокортикоїдів корою наднирників. Підвищення рівня кортизолу пригнічує статеву функцію на різних рівнях: зменшує секрецію ГнРГ гіпоталамусом, що призводить до зниження синтезу ФСГ і ЛГ гіпофізом; знижує чутливість гіпоталамуса до естрадіолу; пригнічує гонадотропін-залежний синтез стероїдів у яєчниках, зокрема естрадіолу й прогестерону, і перешкоджає стимулюючій дії естрогенів на ріст та розвиток матки. Крім того, кортизол чинить пролактиноподібну дію, що також негативно впливає на репродуктивну функцію (Татарчук Т.Ф., 2006).

Підсумовуючи, важливо зазначити, що стрес ініціює каскад нейроендокринних реакцій, які опосередковано, через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову та симпато-адреналову системи, пригнічують функцію жіночих статевих залоз. Наразі відомо понад 1000 стрес-індукованих патологій. Згідно зі статистичними даними, серед пацієнтів зі стрес-асоційованими захворюваннями три чверті складають саме представниці жіночої статі. Це пов'язано з особливостями реагування жіночого організму на стресорні фактори. Під впливом перманентного стресу у жінок можуть розвиватися або загострюватися такі патологічні стани, як серцево-судинні, аутоімунні, ендокринні й онкологічні захворювання, депресія та тривожні розлади (Татарчук Т.Ф., 2006).

Таким чином, хронічний стрес є вагомим фактором ризику розвитку й погіршення перебігу репродуктивних розладів у жінок. Своєчасна діагностика та корекція стресу дозволяє запобігти цим наслідкам і покращити репродуктивне здоров'я. Обстеження пацієток із порушеннями репродуктивної системи і хронічним стресом охоплює:

- виявлення скарг із боку репродуктивної системи (розлади менструального циклу, виражений передменструальний синдром, наявність кровотеч та ін.);



О.В. Нідельчук

- ґрунтовний збір анамнезу, виявлення ознак хронічного стресу;
- гінекологічний огляд, ультразвукова діагностика органів малого таза і грудних залоз;
- лабораторні дослідження (загальний і біохімічний аналізи крові, визначення рівня статевих гормонів, пролактину, кортизолу та ін.);
- консультації суміжних спеціалістів (терапевт, невролог, ендокринолог);
- оцінка рівня стресу за допомогою спеціалізованих опитувальників (наприклад, PSM-25).

Корекція психоемоційного стану в умовах стресу повинна враховувати особливості жіночого організму. Лікування стрес-індукованих порушень репродуктивної системи має бути комплексним і включати заходи з нормалізації психоемоційного стану та купірування нейроендокринних розладів. Завдання, які стоять перед лікарем акушером-гінекологом при коригуванні порушень репродуктивної функції в умовах постійного психоемоційного стресу, охоплюють: максимальну ефективність, меншу кількість побічних ефектів, досягнення швидкого терапевтичного ефекту та можливість довготривалого застосування. Для їх вирішення доцільно використовувати комплексні біорегуляційні препарати (КБП) виробництва компанії «Хеель».

Група гінекологічних КБП для корекції нейроендокринних та психоемоційних порушень включає Клімакт-Хеель®, Оваріум композитум та Мулімен®, застосування яких дозволяє досягти швидкого терапевтичного ефекту, уникнути побічних реакцій та проводити тривалу підтримуючу терапію. Клімакт-Хеель® показаний при станах, пов'язаних із клімактеричним періодом: припливи, пітливість, прискорене серцебиття, запаморочення, порушення сну, депресія, меланхолійний настрій, неврози, вегетосудинна дистонія та мігрень. Оваріум композитум рекомендований для лікування дисменореї, мастопатії, менопаузальних симптомів, менорагії та різних метаболічних захворювань, пов'язаних зі зниженням синтезу жіночих статевих гормонів. Мулімен® призначають для лікування передменструального синдрому, дисменореї, менструальної мігрені та психовегетативної лабільності.

В аспекті корекції психоемоційних порушень доцільним є застосування неврологічних препаратів, які коригують психоемоційні порушення та прояви посттравматичного стресового розладу. З цієї точки зору особливий інтерес викликають такі КБП виробництва компанії «Хеель», як Ньюрексан®, Нервохеель® та Церебрум композитум® Н, механізм дії яких спрямований на покращення психоемоційного стану пацієток та корекцію стрес-індукованих порушень, включаючи депресію, безсоння, розлади пам'яті та нервово занепокоєння.

Основними перевагами КБП перед препаратами інших груп є їхня спрямованість на активацію захисних сил організму, найвищий рівень безпеки, відсутність міжлікарської взаємодії, можливість застосування в режимі пульс-терапії або в комбінованих схемах біорегуляційної корекції. Враховуючи безпечність і відсутність взаємодії з іншими препаратами та малу кількість побічних ефектів, КБП можна застосовувати довготривало.

Отже, своєчасна комплексна терапія з використанням КБП виробництва компанії «Хеель» дозволяє ефективно усувати прояви хронічного стресу, нормалізувати функцію нейроендокринної системи та поліпшити стан репродуктивного здоров'я у жінок. Перевагами КБП є швидкий початок дії, відсутність побічних реакцій, можливість тривалого застосування й одночасного поєднання з іншими препаратами. Це особливо важливо в умовах перманентного стресу, коли потрібна безпечна та ефективна фармакотерапія.

Підготувала Анна Сочнева

# Фертифолін

Міо-інозитол 1000 мг  
Метафолін® 100 мкг



## Сучасна комбінація міо-інозиту і Метафоліну®

- для корекції гормонального дисбалансу і порушень менструального циклу<sup>1-5</sup>
- для підвищення ефективності програм ДРТ<sup>4-6</sup>

*Метафолін® — біологічно активна форма фолієвої кислоти — L-метилфолат кальцію, яка засвоюється навіть при порушеннях фолатного циклу<sup>3,4</sup>*



**Коротка інформація. Форма випуску:** порошок розчинний в пакетиках-стіках масою по 1,08 г. По 30 пакетиків-стіків в картонній коробці з листком-вкладишем. Дієтична добавка, не є лікарським засобом. **Область застосування Фертифоліна (Міо-інозитол 1000 мг + Метафолін 100 мкг):** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело інозиту та фолієвої кислоти. **Рекомендації щодо споживання:** безпосередньо перед вживанням розчинити 1 пакетик в 200 мл води кімнатної температури. Рекомендується вживати дорослим та дітям з 3-х років по 1 пакетик в день під час прийому їжі. **Застереження при споживанні:** індивідуальна непереносимість компонентів. **Метафолін® є зареєстрованим товарним знаком компанії Merck KGaA, Дармштадт, Німеччина.** Можна застосовувати вагітним.<sup>7</sup>

**Література:** 1. Baillargeon JP. et al. Altered D-Chiro-Inositol Urinary Clearance in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Diabetes Care 2006;29(2):300-305. 2. Чернуха Г.Е. и соавт. Неиспользованные возможности коррекции эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников. Акушерство и Гинекология № 10 /2019, 144-151 3. В.А. Михайлюкова Идеальный фолат: миф или реальность? Гинекология. Доктор.Ру 2020; 19(8):55-60. 4. О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова Роль фолатов в развитии осложненной беременности. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Акушерство и гинекология" № 3 (35), 2014. 5. В.Е. Радзинский, с соавт. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 30-35. 6. Е.В. Квашнина и соавт. «Роль мио-инозитола в подготовке женщин к программам вспомогательных репродуктивных технологий», Акушерство и Гинекология, 11/2020. 7. Pedro-Antonio Regidor, et al Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, Published Online: 2018-03-02.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА ЛІКАРІВ, ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Представництво в Україні:  
03067, м. Київ, пр. Перемоги, 53,  
корпус Б, офіс 101.  
Тел.: +380 44 230 4721  
Факс: +380 44 230 4722  
E-mail: office@orionpharma.com.ua  
www.orionpharma.com.ua



Оріон Корпорейшн  
Оріоніентіе, 1  
02200 Еспоо, Фінляндія  
Тел.: +358 10 426 1  
Факс: +358 10 426 38 15  
www.orionpharma.com

Фертифолін  
Дізнайтеся більше



ДІЄТИЧНА ДОБАВКА, НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ



# Фолати і репродуктивне здоров'я: перспективи досліджень та практичні рекомендації

## За матеріалами конференції



Г.І. Резніченко

**Жіноча репродуктивна система тонко реагує на несприятливі зовнішні та внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, що не завжди носять позитивний характер. Зв'язок порушень репродуктивної функції зі стресом був відзначений іще задовго до виникнення самого терміну «стрес». Десятками досліджень було встановлено, що рівні естрогенів визначають особливості реакції на стрес і психоемоційний стан жінки, а отже, ці параметри можуть змінюватися залежно від віку, зовнішніх впливів та інших модулюючих чинників. Як за сучасних умов зберегти репродуктивне здоров'я жінки, підвищити шанси на успішну вагітність і покращити перебіг вагітності високого ризику, розповіла професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук Галина Іванівна Резніченко в доповіді «Відновлення репродуктивного здоров'я українок у сучасних умовах», що була представлена у циклі навчальних семінарів «Здоров'я жінки від А до Я» в онлайн-режимі 21-23 вересня.**

**Ключові слова:** репродуктивна функція, вагітність, синдром полікістозних яєчників, прегравідарна підготовка, порушення фолатного циклу, фолати, міо-інозитол, метафолін, Фертіфолін.

На тлі воєнних дій, посиленої міграції, зниження народжуваності на перший план виходить проблема збереження репродуктивного потенціалу населення, оскільки репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником стану організму жінки, що визначає якість її життя і здоров'я (Шаповал О.С., Резніченко Г.І., 2014).

Безпосередній вплив на репродуктивне здоров'я жінок мають наступні чинники (Татарчук Т.Ф., 2018):

- стресові навантаження;
- скорочення оваріального резерву;
- хронічний ендометрит;
- порушення менструального циклу;
- синдром полікістозних яєчників;
- запальні захворювання органів малого таза;
- ендометріоз;
- соматична патологія.

До причин, які зумовлюють коморбідність безпліддя та фонових патологій, відносять недостатню нутритивну підтримку організму жінки, особливо у прегравідарному періоді, зокрема фолатами, вітамінами, міо-інозитолом тощо. У подальшому це може стати підґрунтям для розвитку ускладнень вагітності та пологів, вроджених вад і відхилень розвитку плода (Mousa A., 2019). Пріоритетним напрямом у профілактиці й лікуванні порушень фертильності та вроджених вад розвитку у сучасних умовах є застосування під час прегравідарної підготовки препаратів, що містять інозитол та фолієву кислоту.

На сьогодні вивчені й досліджені наступні властивості інозитолу:

- синергічна дія щодо вітаміну B<sub>3</sub> та PP, мінералів (кальцій, магній) та фолатів;
- важлива ланка у процесах передачі сигналів від рецепторів факторів росту до інсулінових рецепторів, розщеплення жирів і зниження рівня холестерину у крові, а також модуляції активності нейротрансмітерів;
- інсуліносенситайзерні властивості;
- участь у метаболізмі цукрів, підтриманні функціонування центральної нервової системи, включаючи нейротрофічну та нейропротекторну дію; зміни

метаболізму інозитолу можуть бути асоційовані з когнітивними порушеннями, депресією, діабетичною нейропатією тощо;

- вплив на виживання нейронів при стресі (гіпоксія, нейротоксичність глутамату, енергетичний дефіцит і гіпоглікемія, дисфункція мітохондрій, надмірне запалення тощо);

- пряма нейропротекторна дія, що вказує на важливість його використання як для профілактики вроджених вад розвитку на ранніх термінах вагітності, так і для нейропротекції мозку плода на пізніх термінах гестації, особливо в умовах гіпоксії.

Доведений важливий зв'язок між інозитолом та функціонуванням репродуктивної системи і фертильністю, оскільки дана сполука необхідна для реалізації ефектів лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікуло-стимулюючого (ФСГ) гормонів, функції яєчників, ооцитів, впливає на інвазію трофобласта під час закріплення бластоцисти і сприяє фізіологічному розвитку ембріона, що забезпечує формування плаценти (Хміль М.С., 2018).

У яєчниках інозитол відіграє роль вторинного месенджера ФСГ та ЛГ: сигнальні шляхи цих гормонів безпосередньо впливають на проліферацію у гранульозних і тека-клітинах (Milewska E.M. et al., 2016). Крім впливу на гормональну ланку, інозитол бере участь у дозріванні ооцитів, сприяє прогресії мейозу при оогенезі та регуляції перебудови цитоскелета, підтримує стероїдогенез, модулює рівень антимюллерового гормону в сироватці крові (Facchinetti F. et al., 2019). Інозитол бере участь у регуляції функціонування й дозрівання яйцеклітин, будучи складовою фолікулярної рідини, де його вміст у 3-4 рази вищий, ніж у сироватці крові (Milewska E.M., 2016). Наразі чітко встановлено пряму кореляцію між рівнем інозитолу у фолікулярній рідині, якістю ооцитів та результатом вагітності (Gennazzani A., 2016). У процесі дозрівання ооцитів похідні інозитолу беруть участь у формуванні кальцій-опосередкованих сигналів від рецепторів гонадотропінів, що має

важливе значення на заключних стадіях дозрівання яйцеклітин.

У наукових джерелах широко представлені дані щодо застосування міо-інозитолу в пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). E. Papaleo et al. (2007) запропонували для поліпшення активності рецепторів інсуліну та відновлення нормальної овуляторної функції використовувати таку ізоформу інозитолу, як міо-інозитол. Встановлено, що міо-інозитол є простим і безпечним засобом, який здатний нормалізувати репродуктивну функцію в більшості пацієнток із СПКЯ шляхом відновлення спонтанної овуляції. Результати цього дослідження показали появу спонтанних менструальних циклів у 88% пацієнток, підтримання нормальної овуляторної активності – у 72%, настання одноплідної вагітності – у 40% жінок.

L. Ciotta et al. (2011) представили значущі позитивні результати подвійного сліпого дослідження впливу тримісячного курсу прийому міо-інозитолу в дозі 2 г у поєднанні з фолієвою кислотою 200 мкг на якість ооцитів у вибірці жінок із СПКЯ. Таким чином, міо-інозитол може бути корисним у лікуванні пацієнток із СПКЯ, яким проводиться індукція овуляції з метою як інсулін-сенситілізуючої дії, так і забезпечення дозрівання ооцитів. Продемонстровано, що кількість фолікулів  $d > 15$  мм за результатами ультразвукового дослідження під час стимуляції, кількість ооцитів при пункції яйцеклітин, а також середня кількість перенесених ембріонів були значно більшими у групі прийому міо-інозитолу і фолієвої кислоти, ніж у групі жінок, які отримували тільки фолієву кислоту (Ciotta L. et al., 2011). У 2018 році міо-інозитол був включений до міжнародних рекомендацій щодо менеджменту СПКЯ як засіб альтернативної терапії зумовленого даною патологією непліддя й увійшов до програми прегравідарної підготовки та підтримки вагітності у пацієнток цієї категорії (Teede H.J., 2018).

Введення міо-інозитолу у якість прегравідарної підготовки до початку індукції супероуляції у циклах

екстракорпорального запліднення сприяє підвищенню якості ооцитів та ембріонів, знижує необхідну дозу ФСГ та кількість днів, необхідних для стимуляції яєчників. Прийом міо-інозитолу дозволяє запобігти вродженим вадам розвитку, пов'язаним з інсулінорезистентністю та гіперглікемією у жінок із надмірною масою тіла і СПКЯ, зменшує частоту дефектів нервової трубки. Вищезазначені ефекти міо-інозитолу вказують на вагомий перспективи його використання у пацієнток гінекологічного профілю та при прегравідарній підготовці (Unfer V., 2017).

Міо-інозитол посилює дію фолієвої кислоти: використання їх комбінації необхідне для поліпшення функції яєчників та метаболічних і гормональних показників у пацієнток із СПКЯ. Так, за даними G. Simi (2017), після 12 тижнів такої комбінованої терапії у стандартній дозі концентрація загального тестостерону знизилася у 2 рази, вільного тестостерону – у 4 рази, рівень прогестерону підвищився у 6 разів.

Професор Г.І. Резніченко звернула увагу на роль фолатів в організмі жінки. Під час прегравідарної підготовки та вагітності потреба у фолатах суттєво зростає, оскільки низький рівень фолієвої кислоти в матері підвищує ризики вроджених вад розвитку плода, а саме:

- дефектів нервової трубки;
- розщепленого піднебіння;
- вад серцево-судинної системи;
- синдрому Дауна.

За низьких концентрацій фолатів у крові вагітної зростає частота пре-еклампсії, викиднів на ранніх термінах гестації, затримки розвитку плода. Біологічні ефекти фолатів полягають у детоксикації гомоцистеїну, участі в синтезі ДНК та РНК, а також у впливі на метаболізм амінокислот. Нейтралізація гомоцистеїну шляхом метилювання, активний синтез ДНК і посилений поділ клітин у період активного росту ембріона лежать в основі розвитку здорового плода, що передбачає наявність достатньої кількості фолієвої кислоти

Продовження на стор. 18.

## Фолати і репродуктивне здоров'я: перспективи досліджень та практичні рекомендації

Продовження. Початок на стор. 17.

(Зайченко А.В. та співавт., 2018). У разі порушення даного процесу в організмі вагітної виникає синдром гіпергомоцистемії, що має наступні негативні ефекти на перебіг гестації та розвиток плода (Liu C. et al., 2018):

- підвищення частоти вроджених дефектів нервової трубки (аненцефалії, енцефалоцеле і spina bifida);
- більша частота розвитку поєднаних вад серця у новонароджених;
- підвищений ризик народження дітей із синдромом Дауна;
- ушкодження ендотелія судин, підвищений ризик тромбозитопенічних ускладнень;
- порушення інвазії трофобласта;
- розвиток дисфункції плаценти;
- збільшення ризику невиношування вагітності;
- розвиток мікротромбозів, зростання інсулінорезистентності;
- збільшення числа випадків пре-еклампсії та затримки розвитку плода.

Роль прийому фолатів у периконцепційному періоді не обмежується виключно профілактикою вроджених вад розвитку плода, а й значно знижує ризик аутизму, передчасних пологів і народження дітей із низькою масою тіла (Руденко І.В., 2020). Отже, профілактика фолатного дефіциту вкрай важлива як для організму самої жінки, так і для збереження й підтримки здоров'я її потомства.

Для кращого засвоєння та синергічного впливу фолатів на організм доцільно приймати комплексні препарати, які одночасно містять міо-інозитол і фолієву кислоту. Така комбінація не тільки посилює вплив компонентів у біохімічних реакціях, а й значно підвищує комплаєнс прийому препарату та контроль із боку лікаря. Сучасна комбінація міо-інозитолу та метафоліну представлена на фармацевтичному ринку України у складі препарату Фертіфолін (виробництво компанії «Оріон Корпорейшн»). Міо-інозитол є найбільш вивченим ізомером інозитолу з доведеною клінічною ефективністю. Відомо, що висока концентрація міо-інозитолу у фолікулярній рідині є ознакою високої якості ооцитів та успішного ембріогенезу. Дана сигнальна молекула необхідна для функціонування рецепторів статевих гормонів, інсуліну та інших біологічно активних сполук. У свою чергу, метафолін є біологічно активною формою фолієвої кислоти, що засвоюється навіть при порушенні фолатного циклу. Близько 60% жінок мають генетичний поліморфізм ферменту фолатного циклу (метилтетрагідрофолатредуктази [МТГФР]), що призводить до різкого зменшення кількості активних фолатів і розвитку фолатдефіциту. Метафолін – ідентична природній форма фолату, яка також присутня у продуктах харчування, всмоктується у кровотік без участі ферментів, що забезпечує її високу біодоступність. На сьогодні це єдина форма фолатів, яка проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не потребує ланцюжка її метаболічних перетворень за участю ферментів на активну форму,

безпосередньо бере участь у зниженні рівня гомоцистеїну та дієва в осіб із поліморфізмом ферменту МТГФР.

Застосування комплексних препаратів із фолатами на прегравідарному етапі сприяє:

- зниженню частоти розвитку гіпергомоцистемії (ризик тромбоемболії в зоні плаценти та ускладненого перебігу вагітності);
- зниженню ризику передчасних пологів, пре-еклампсії та передчасного відшарування плаценти;
- зменшенню частоти дефектів нервової трубки на 70-92%;
- зниженню ризику вроджених вад у дитини на 26-40%.

Фертіфолін має одне з найбільш оптимальних дозувань серед інших добавок: містить 1000 мг міо-інозитолу та 100 мкг метафоліну. Препарат показаний при СПКЯ, порушеннях менструального циклу, підготовці до вагітності, інсулінорезистентності, в андрологічній та дерматологічній практиці. Слід зазначити, що зарощення нервової трубки відбувається до 28-го дня внутрішньоутробного розвитку, тому в країнах Європи та США прийом фолатів рекомендований усім жінкам дітородного віку для профілактики дефектів нервової трубки.

Експерти ВООЗ зазначають: для оптимального протективного насичення організму фолатами за їх щоденного прийому по 400 мкг курс лікування має становити 8-12 тижнів. Згідно з рекомендаціями Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), при порушенні фолатного циклу доза має становити до 800 мкг/добу і до 5 мкг/добу у жінок високого ризику розвитку дефектів нервової трубки. Під час прегравідарної підготовки рекомендовано приймати по 4 пакетики-стіки Фертіфоліну на добу протягом 3-6 міс, при відстрочених репродуктивних планах – по 2 пакетики-стіки на добу протягом 6 міс і при підготовці до протоколу допоміжних репродуктивних технологій – по 4 пакетики-стіки на добу за 1-3 міс до вступу і під час проходження протоколу. Пацієнтка, яка звернулася до центру репродуктивної медицини і здійснює підготовку до програми екстракорпорального запліднення, має приймати по 4 пакетики-стіки на добу до вступу і під час виконання протоколу.

**Отже, стресові стани у жінок, пов'язані, зокрема, із нестабільністю та воєнними діями, часто призводять до порушень менструального циклу й репродуктивної дисфункції. Фертіфолін – це сучасний високоефективний засіб, який сприяє успішній комплексній терапії гормонального дисбалансу та жіночого безпліддя. Використання Фертіфоліну в дозуванні 4 пакетики-стіки на добу дозволяє ефективно регулювати роботу репродуктивної системи, що підвищує шанси на вагітність і поліпшує перебіг вагітностей високого ризику.**

Підготувала Катерина Пашинська



Health-ua.com  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх  
друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!



# Стандарт медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки»

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30 вересня 2023 р. № 1713

## Загальна частина

**Назва діагнозу:** Злоякісне новоутворення тіла матки.

**Коди стану або захворювання.** НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: C54 Злоякісне новоутворення тіла матки.

## Розробники:

**Дубров Сергій Олександрович** – перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи

**Свінцицький Валентин Станіславович** – завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи

**Володько Наталя Антонівна** – професор кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**Вінницька Алла Борисівна** – головний лікар лікарні ізраїльської онкології «Лісод» товариства з обмеженою відповідальністю «Медікс-Рей Інтернешнл Груп» (за згодою)

**Зуб Олександр Валерійович** – лікар гінеколог-онколог відділення клінічної онкології комунального некомерційного підприємства «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» (за згодою)

**Копецький В'ячеслав Ігорович** – лікар хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

**Красиленко Дмитро Миколайович** – завідувач відділення онкогінекології комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (за згодою)

**Крижанівська Анна Євстахіївна** – завідувач кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету

**Лигирда Наталя Федорівна** – провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

**Мазур Юлія Юрійівна** – асистент кафедри онкології і медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**Нікітіна Анастасія Михайлівна** – представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою)

**Палійчук Ольга Володимирівна** – професор кафедри фундаментальної медицини Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького, лікар гінеколог-онколог обласного центру онкогінекології та здоров'я жінки комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою)

**Реутова Людмила Анатоліївна** – співзасновниця благодійного фонду «Інспірейшн Фемелі» (за згодою)

**Сулаєва Оксана Миколаївна** – медичний директор медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі ЕС Ді Лаб» (за згодою)

**Ткаля Юлія Георгіївна** – лікар гінеколог-онколог відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

**Харченко Катерина Володимирівна** – доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, завідувача відділенням малоінвазивної хірургії комунального

некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)

**Хмель Анна Василівна** – лікар-хіміотерапевт товариства з обмеженою відповідальністю «Спеціалізований мамологічний центр» (за згодою)

**Ціп Наталя Павлівна** – провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»

## Методичний супровід та інформаційне забезпечення:

**Гуленко Оксана Іванівна** – начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу

## Рецензенти:

**Чешук Валерій Євгенович** – професор кафедри онкології Національного медичного університету ім. акад. О.О. Богомольця, д.мед.н., професор

**Гордійчук Прокіп Іванович** – завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор

Дата оновлення стандартів – 2028 рік.

## Список скорочень

АМК – аномальна маткова кровотеча  
ВІПР – високий проміжний ризик  
ДПТ – дистанційна променева терапія  
ЗОЗ – заклад охорони здоров'я  
ІГХ – імуногістохімічне дослідження  
ІЛВП – інвазія лімфоваскулярного простору  
КМП – клінічний маршрут пацієнта  
КТ – комп'ютерна томографія  
МРТ – магнітно-резонансна томографія  
ПЕТ – позитронно-емісійна томографія  
РЕ – рак ендометрія  
ХТ – хіміотерапія  
УЗД – ультразвукова діагностика

Форма № 025/о – форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого № \_\_\_\_\_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982

Форма № 030-6/о – форма первинної облікової документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення № \_\_\_\_\_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736

Вкладний листок № 2 до форми № 025/о – вкладний листок № 2 до форми № 025/о «Щорічний епікриз на диспансерного хворого», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982

## Розділ I. Організація надання медичної допомоги

### 1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнткам зі злоякісними новоутвореннями тіла матки надається в закладах охорони здоров'я (далі – ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам зі злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів.

Медична допомога пацієнткам зі злоякісними новоутвореннями тіла матки потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення хворих мультидисциплінарною командою фахівців, яка займається або спеціалізується на злоякісних новоутвореннях жіночих статевих органів.

Лікарі різних спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та клінічних проявів онкологічних захворювань із метою їх раннього виявлення та направлення пацієнтки до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам зі злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів.

### 2. Обґрунтування

Карцинома ендометрія (також відома як рак ендометрія [РЕ] або, у більш широкому сенсі, як рак матки або карцинома тіла матки) – одне із найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. Натомість стромальні або мезенхімальні саркоми є відносно малопоширеними підтипами захворювання, на які припадає приблизно 3% випадків злоякісних новоутворень тіла матки.

Фактори ризику розвитку злоякісних новоутворень тіла матки включають: підвищення рівня естрогенів (як наслідок ожиріння, діабету і раціону харчування з високим вмістом жирів), раннє менархе, відсутність пологів в анамнезі, пізній вік менопаузи, синдром Лінча, старший вік (≥55 років) та прийом тамоксифену. Таким чином, поширеність ендометріального раку зростає в міру збільшення очікуваної тривалості життя і зростання темпів поширення ожиріння. Рання діагностика та початок лікування пацієнток із злоякісними новоутвореннями тіла матки сприяє попередженню їх інвалідизації та передчасної смерті.

Ефективні системи комунікації, які відповідають конкретним потребам окремих осіб, є найважливішими для забезпечення своєчасної діагностики, направлення та лікування пацієнток.

Управління терапевтичним процесом мультидисциплінарною командою вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги в онкології.

### 3. Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові:

1) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасного направлення, діагностики та лікування пацієнток із злоякісними новоутвореннями тіла матки.

2) Існує задокументований індивідуальний план медичної допомоги, узгоджений із пацієнткою, членами сім'ї/особами, які здійснюють догляд.

3) Пацієнтки і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо їхнього стану, плану лікування і подальшого спостереження, навчання навичкам, необхідним для покращення результатів медичної допомоги, контактів для отримання додаткової інформації та консультації.

#### Бажані:

4) Скринінг на генетичні мутації (синдром Лінча/спадковий неполіпозний колоректальний рак) слід розглядати у всіх пацієнток з ендометріальним (і колоректальним) раком, але особливо в осіб віком

Продовження на стор. 20.

## Стандарт медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки»

Продовження. Початок на стор. 19.

<50 років. Генетичне тестування слід розглядати і в пацієнок з ендометріальним раком віком <50 років, а також в осіб із обтяженим сімейним анамнезом ендометріального й/або колоректального раку. Скринінг на синдром Лінча пацієнткам зі злоякісними мезенхімальними пухлинами не проводиться.

### Розділ II. Діагностика

#### 1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагноз злоякісного новоутворення тіла матки встановлюється в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам зі злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів, на підставі клінічних ознак, даних променевої візуалізації (УЗД, КТ, МРТ), хірургічних даних і має бути підтверджений шляхом проведення морфологічного дослідження біопсії ендометрія.

Пацієнткам, яким встановлено діагноз злоякісного новоутворення тіла матки, можуть призначатись додаткові дослідження з метою вибору стратегії та призначення лікування, проведення періопераційної підготовки пацієнтки, визначення прогнозу захворювання.

#### 2. Обґрунтування

Клінічна картина злоякісних новоутворень тіла матки у більшості випадків включає наявність аномальних маткових кровотеч (АМК), які найчастіше виникають у період постменопаузи. Натомість значима частка випадків саркоми матки виявляється випадково — за результатами патогістологічного дослідження пухлини після оперативного втручання з приводу «міоми» матки.

Патологічна діагностика злоякісних новоутворень тіла матки має включати сукупний розгляд належних даних.

Діагноз РЕ, як правило, встановлюється на основі біопсії ендометрія, яка може виконуватись в амбулаторних умовах (фракційний кюретаж порожнини матки, пайпель-біопсія ендометрія). Гістероскопія може бути ефективним методом візуалізації стану ендометрія з виконанням прицільної біопсії, особливо за наявності таких утворень, як поліп, якщо у пацієнтки відзначається персистуюча або рецидивуюча недиагностована кровотеча. Однак біопсія ендометрія не завжди є досить точною для діагностики інших видів злоякісних новоутворень матки, зокрема мезенхімальних пухлин.

Рекомендовано завжди розглядати діагностичне візуалізаційне дослідження органів грудної клітки (рентгенографія грудної клітки). Інші додаткові діагностичні візуалізаційні дослідження, такі як КТ, МРТ і/або ПЕТ/КТ, можуть виконуватись для визначення ступеня розповсюдження злоякісного процесу, а також для оцінки щодо наявності метастазів і призначаються на основі клінічної симптоматики, даних фізикального огляду та аномальних результатів лабораторних діагностичних тестів. За наявності у пацієнок позаматкових пухлинних вогнищ аналіз на рівень біомаркера СА-125 у сироватці крові є корисним інструментом для моніторингу клінічного регресу. Проте рівень СА-125 не є достатньо достовірним предиктором рецидиву за відсутності інших клінічних ознак.

Експертне патогістологічне дослідження дозволяє визначити конкретний гістологічний тип пухлини (тобто різні ендометріодні гістологічні підтипи, серозні карциноми, світлоклітинні карциноми, карциносаркоми, недиференційовані карциноми). Дослідження також має включати оцінку стану маткових труб, яєчників і цитологічне дослідження змивів черевини. Якщо було виконано видалення лімфатичних вузлів, необхідно визначити їх рівень залучення і розміри метастазів у них.

Підтвердження типу злоякісної мезенхімальної пухлини на основі результатів експертного патогістологічного дослідження має критичне значення. Крім того, первинне діагностичне обстеження також має включати в себе діагностичну візуалізацію на основі КТ органів

грудної клітки/черевної порожнини/малого таза або комбінованої МРТ/КТ. На етапі діагностичного обстеження також важливо визначити, чи обмежується саркома тілом матки, чи у пацієнтки наявні позаматкові пухлинні вогнища. МРТ органів малого таза можна виконувати для оцінки ступеня розповсюдження локальної пухлини і пошуку залишкових злоякісних вогнищ у випадку, якщо матка або придатки не видалені, а також у разі неповного видалення (тобто супрацервікальна гістеректомія, міомектомія, потенційна фрагментація пухлини, інтраперитонеальна морцеляція). ПЕТ/КТ усього тіла призначається для верифікації неоднозначних результатів.

У випадку мезенхімальних пухлин рекомендовано виконувати тестування пухлини на ER/PR, щоб отримати необхідну інформацію для прийняття рішення щодо подальшого втручання на яєчниках, особливо у жінок молодого віку.

#### 3. Критерії якості медичної допомоги

##### Обов'язкові:

1) Діагностичні заходи для встановлення діагнозу злоякісного новоутворення тіла матки включають: збір анамнезу, фізикальне обстеження з метою виявлення клінічних ознак, що дозволяють запідозрити наявність злоякісного новоутворення, інструментальні та лабораторні дослідження.

2) Діагностична та передопераційна візуалізація злоякісних новоутворень тіла матки здійснюється за допомогою КТ-сканування.

3) Для морфологічної діагностики злоякісних новоутворень тіла матки проводиться аналіз зразків тканин належної якості, отриманих шляхом біопсії ендометрія або після виконаної гістеректомії, а також у разі неповного видалення (тобто супрацервікальна гістеректомія, міомектомія, потенційна фрагментація пухлини, інтраперитонеальна морцеляція).

4) Категорично не рекомендовано виконання біопсії пухлини, а також пошкодження її будь-яким іншим способом у разі підозри на наявність саркоми матки для уникнення її дисемінації.

5) Результат гістологічного дослідження матеріалу має містити інформацію щодо гістологічного типу злоякісного новоутворення тіла матки та стану лімфатичних вузлів (якщо виконувалась лімфодисекція).

6) Гістологічна оцінка діагнозу злоякісного новоутворення тіла матки має проводитись фахівцем із досвідом морфологічного аналізу злоякісних новоутворень жіночих статевих органів.

##### Бажані:

7) За необхідності діагностична та передопераційна візуалізація злоякісних новоутворень тіла матки (зокрема, мезенхімальних пухлин) здійснюється за допомогою МРТ і/або ПЕТ/КТ.

8) Картування сторожового лімфовузла допускається у пацієнок із РЕ, макроскопічно обмеженим тілом матки, для оцінки наявності метастазів у лімфатичних вузлах. Картування сторожового лімфовузла вважається найбільш доцільним і ефективним у пацієнок із низьким або помірним ризиком метастазування в лімфатичні вузли, а також в осіб, які не можуть перенести стандартну лімфаденектомію.

9) Молекулярний аналіз РЕ, алгоритм якого наведений у додатку 1 до цього Стандарту, дозволяє виявити три клінічно значущі молекулярні підгрупи пухлин із різним клінічним прогнозом: пухлини з мутаціями POLE, пухлини з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H), пухлини з низьким числом копій і пухлини з високим числом копій. Допоміжні дослідження на мутації POLE, гени репарації неспарених основ (MMR)/MSI і аберації експресії p53 виконуються для доповнення морфологічної оцінки гістологічного типу пухлини. Тестування на злиття генів NTRK розглядається при метастазуючому або рецидивуючому РЕ.

### Розділ III. Лікування

#### 1. Положення стандарту медичної допомоги

Спеціальне лікування злоякісних новоутворень тіла матки полягає у застосуванні хірургічних, хіміопроменевих методів у різних комбінаціях, системної терапії, а також симптоматичного лікування.

Вибір стратегії лікування злоякісних новоутворень тіла матки визначається стадією захворювання, резектабельністю (з метою досягнення повної циторедукції), ризиком рецидиву, віком та загальним станом пацієнтки, її фізичною готовністю до хірургічного втручання.

#### 2. Обґрунтування

Для стадіювання пацієнок без медичних протипоказань до операції, у яких були діагностовані пухлини ендометріодної гістології, клінічно обмежені дном тіла матки, як правило, рекомендовані такі хірургічні процедури: тотальна гістеректомія/двобічна сальпінгоофоректомія з оцінкою та хірургічним стадіюванням лімфатичних вузлів. Збереження яєчників є безпечним у вибраних пацієнок репродуктивного періоду з ендометріальною карциномою I стадії.

Пацієнткам із протипоказаннями до первинної операції за наявності локалізованих пухлин, обмежених тілом матки, показана дистанційна променева терапія (ДПТ) і/або брахітерапія. Первинна системна гормонотерапія також може призначатись вибраним пацієнткам із локалізованими пухлинами, обмеженими тілом матки, ендометріодної гістології (тобто позитивними на рецептори естрогенів і прогестерону [ER/PR-позитивні]). Пацієнткам, які отримують тільки гормональну терапію, необхідний ретельний моніторинг ендометріальної біопсії (наприклад, рекомендовано розглянути можливість виконання планової біопсії ендометрія через кожні 3-6 міс).

За наявності підозри на макроскопічне поширення процесу на шийку матки у пацієнок, яким протипоказана первинна операція, ДПТ і брахітерапія є ефективними методами лікування, здатними забезпечити достатньо якісний контроль розповсюдження захворювання в ділянці малого таза, а також високі показники довгострокової виживаності без прогресування захворювання.

Пацієнткам із нерезектабельними позаматковими пухлинними вогнищами в ділянці малого таза (тобто поширення злоякісного процесу на піхву, сечовий міхур, кишечник/пряму кишку, лімфатичні вузли або параметрії), як правило, показана ДПТ із (або без) додатковим курсом брахітерапії й/або системної терапії та подальшим розглядом можливості виконання індивідуальної ревізійної операції.

Рішення щодо виконання лімфаденектомії і, якщо лімфаденектомію вирішено виконати, ступінь дисекції лімфатичних вузлів (тобто тільки тазові лімфатичні вузли або тазові і парааортальні лімфатичні вузли) може прийматись на основі перед- та інтраопераційних знахідок. Наступні критерії вказують на низький ризик наявності метастазів у лімфатичних вузлах:

- інвазія у міометрій менше 50%;
- розміри пухлини менше 2 см;
- добре або помірно диференційована гістологічна картина.

Дисекція лімфатичних вузлів дозволяє виявляти пацієнок, які потребують ад'ювантної терапії (тобто променевої й/або системної терапії). Лімфаденектомія парааортальних лімфатичних вузлів призначається тільки відповідно до показань пацієнткам групи підвищеного ризику.

Лімфаденектомія протипоказана пацієнткам із саркомою матки. Можливість виконання картування сторожового лімфатичного вузла допускається як альтернатива повної лімфаденектомії в умовах локалізованої карциноми, макроскопічно обмеженої тілом матки.

Саркому матки необхідно видалити єдиним блоком для оптимізації результатів. Інтраперитонеальна морцеляція протипоказана. При інцидентальних саркомах матки, діагностованих після гістеректомії, у разі фрагментації хірургічного зразка рекомендована діагностична візуалізація, а також слід розглянути можливість повторної діагностичної операції. Збереження яєчників допускається в окремих пацієнок із лейоміосаркомою на ранніх стадіях, які бажають

зберегти гормональну функцію. Додаткове хірургічне видалення слід в індивідуальному порядку призначати залежно від клінічної картини та інтраопераційних знахідок. У пацієнок із саркомами, неоперабельними за медичними протипоказаннями, варіанти лікування включають наступне: ДПТ органів малого таза з/без додаткового курсу брахітерапії й/або системної терапії.

### 3. Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові:

1) Хірургічне втручання (тотальна гістеректомія і двобічна сальпінгоофоректомія) рекомендоване як найефективніший метод лікування злоякісних новоутворень тіла матки незалежно від стадії як самостійно, так і в комбінації з іншими методами.

2) У випадках, коли первинне хірургічне втручання не може бути виконано, рекомендується ДПТ і/або брахітерапія (метод, якому надається перевага), в окремих пацієнок можна розглянути системну терапію.

3) У молодих жінок з атипівною гіперплазією ендометрія, ендометріальною інтраепітеліальною неоплазією або неінвазивним PE I стадії, які бажають зберегти фертильність, рекомендована терапія із використанням прогестинів. Тотальна гістеректомія та двостороння сальпінгоофоректомія показані після реалізації репродуктивних планів або раніше, якщо PE все ще присутній після 6-9 міс терапії або спостерігається прогресування захворювання. Жінки, які отримують терапію для збереження фертильності, повинні перебувати під ретельним наглядом із проведенням біопсії ендометрія кожні 3 місяці.

4) Ад'ювантна терапія відповідно до додатку 3 до цього Стандарту призначається на основі визначення ризику рецидиву та приналежності пацієнтки до певної групи ризику за даними морфологічного та молекулярного дослідження, що наведені у додатку 2 до цього Стандарту.

5) У пацієнок, які належать до групи низького ризику, ад'ювантне лікування не рекомендоване.

6) У пацієнок проміжної групи ризику ад'ювантна брахітерапія може бути рекомендована для зниження ризику вагінальних рецидивів. Водночас можна не розглядати застосування ад'ювантної брахітерапії, особливо у пацієнок старше 60 років.

7) Ад'ювантна брахітерапія може бути також рекомендована для зниження ризику вагінальних рецидивів у пацієнок високого проміжного ризику (pN0). ДПТ може розглядатися у випадку ІЛВП та II стадії. Може розглядатися ХТ, особливо у випадку низькодиференційованих (G3) пухлин і/або ІЛВП. Можливим є також варіант без ад'ювантного лікування.

8) У пацієнок групи високого проміжного ризику (cN0/pNx) ад'ювантна ДПТ рекомендована, особливо у випадку ІЛВП та/або II стадії. Може розглядатися додаткова ХТ, особливо у випадку низькодиференційованих (G3) пухлин і/або ІЛВП. Ад'ювантна брахітерапія як самостійний метод може розглядатися у випадку низькодиференційованих (G3) пухлин, без ІЛВП та у випадку II стадії low-grade ендометріальних карцином.

9) У пацієнок із високим ризиком рецидиву рекомендована дистанційна хіміопроменева терапія або альтернативно послідовно ХТ і ДПТ. Альтернативний варіант — ХТ як самостійний метод. Карциносаркоми мають лікуватися як карциноми високого ризику.

10) При PE III-IV стадій (у тому числі карциносаркомах) хірургічне видалення пухлини, включаючи збільшені лімфатичні вузли, слід розглянути, якщо повна макроскопічна резекція можлива зі збереженням прийнятної якості життя. Первинну системну терапію слід застосовувати, якщо попереднє хірургічне втручання є неможливим або неприйнятним. У випадках доброї відповіді на системну терапію можна розглянути можливість відстроченої операції. Лімфодисекції підлягають лише збільшені лімфатичні вузли. Систематична лімфаденектомія не рекомендована.

11) Для неоперабельних пухлин мультидисциплінарній команді слід розглянути ДПТ за радикальною програмою та внутрішньоматкову брахітерапію або неоад'ювантну ХТ перед хірургічною резекцією або променевою терапією за радикальною програмою, залежно від відповіді. ХТ слід розглянути після радикальної променевої терапії.

12) У пацієнок із рецидивом захворювання (включаючи перитонеальний рецидив та рецидив

з ураженням лімфатичних вузлів) слід розглядати можливість хірургічного втручання, лише якщо передбачається, що можна досягти повного макроскопічного видалення пухлини. Системну й/або променевою терапію слід розглянути після операції залежно від ступеня й характеру рецидиву та обсягу залишкового захворювання. У вибраних випадках для усунення симптомів (наприклад, кровотечі, нориці, кишкової непрохідності) можливим є виконання паліативного оперативного втручання. У випадку локорегіонарного рецидиву перевага надається ДПТ±ХТ із брахітерапією. Можливим є видалення поверхневого вагінального рецидиву до променевої терапії. У випадку рецидиву у куку піхви показана тазова ДПТ + внутрішньопорожнинна (± інтерстиційна) брахітерапія. Для поверхневих пухлин можна розглядати тільки внутрішньопорожнинну брахітерапію. Системну терапію можна розглядати до або після променевої терапії.

13) ХТ вибору є схема паклітаксел та карбоплатин, яка є такою ж ефективною, як й інші схеми, проте має меншу токсичність.

14) Стадіювання та лікування сарком залежить від їхнього морфологічного варіанта.

#### Високодиференційована ендометріальна стромальна саркома

У випадку пухлин I стадії за відсутності ознак залишкових пухлинних вогнищ після первинної операції (тотальна гістеректомія/двобічна сальпінгоофоректомія) пацієнтці може бути рекомендовано спостереження. Рекомендовані варіанти ад'ювантної терапії при ендометріальній стромальній саркомі I стадії включають спостереження (особливо у пацієнок у менопаузі або перед двобічною сальпінгоофоректомією) або терапію, спрямовану на блокування естрогенних рецепторів. Післяопераційна терапія, спрямована на блокування естрогенних рецепторів, рекомендована при ендометріальній стромальній саркомі у II-IV стадіях. Ад'ювантна ДПТ може додатково призначатися при захворюванні II-IVA стадії. Паліативна променева терапія може призначатися як доповнення до терапії, спрямованої на блокування рецепторів естрогену, у пацієнок із захворюванням IVB стадії. Зазвичай у межах гормональної терапії застосовуються інгібітори ароматази (надається перевага), мегестролу ацетату або медроксипрогестерону ацетат. Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормона є ще одним допустимим варіантом. Тамоксифен протипоказаний жінкам, у яких була діагностована ендометріальна стромальна саркома або ER/PR-позитивна лейоміосаркома матки. Терапія, спрямована на блокування рецепторів естрогену, також рекомендована при рецидивуючих або нерезектабельних ендометріальних стромальних пухлинах.

#### Низькодиференційована ендометріальна стромальна саркома, лейоміосаркома і недиференційована саркома матки

Планова післяопераційна променева терапія не рекомендована пацієнткам із лейоміосаркомами матки і (недиференційованими) ендометріальними саркомами в I стадії. Якщо променева терапія призначається у випадку пухлин на більш пізніх стадіях, схему ад'ювантної променевої терапії необхідно ретельно підбирати в індивідуальному порядку за результатами ретельного аналізу хірургічних патогістологічних характеристик пухлини. Варіанти ад'ювантної терапії після повного видалення включають у себе наступне: медичне спостереження, системну терапію або блокаду естрогенних рецепторів у разі ER-позитивного статусу пухлини. У пацієнок після повного видалення низькодиференційованих лейоміосаркоми матки і (недиференційованої) ендометріальної саркоми II і III стадій рекомендовано розглянути можливість призначення ад'ювантної системної терапії й/або ДПТ. Пацієнткам після неповного видалення, а також пацієнткам із метастазуючими пухлинами, як правило, рекомендується системна терапія з/без додаткового курсу паліативної ДПТ. Якщо для лікування саркоми матки високого ступеня злоякісності призначається системна терапія, схеми, яким надається перевага, включають у себе монотерапію доксорубіцином і комбіновану терапію в режимі гемцитабін/доцетаксел. До інших

рекомендованих режимів відносяться доксорубіцин/іфосфамід, доксорубіцин/дакарбазин, гемцитабін/дакарбазин і гемцитабін/вінорельбін. Інші варіанти монотерапії, які можуть розглядатися при розповсюдженій або метастазуючій пухлині, включають дакарбазин, гемцитабін, епірубіцин, іфосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, пазопаніб, темозоломід, вінорельбін і доцетаксел. Інгібітори ароматази можна розглянути при лейоміосаркомі матки, що експресує ER/PR.

#### Бажани:

15) Стійко прогресуюче захворювання слід лікувати за допомогою найкращого підтримуючого лікування й за участі в клінічних дослідженнях.

## Розділ IV. Подальше спостереження

### 1. Положення стандарту медичної допомоги

Через високий ризик виникнення рецидиву пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями тіла матки після спеціального лікування мають перебувати під спостереженням із плановими оглядами в ЗОЗ, у якому отримували лікування, або за місцем реєстрації.

Пацієнтка після спеціального лікування перебуває на обліку у лікаря загальної практики — сімейної медицини, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню нею рекомендацій фахівців, у тому числі плану спостереження.

### 2. Обґрунтування

Оскільки більшість рецидивів супроводжуються характерними симптомами, усім пацієнткам необхідно надати письмову і усну інформацію щодо симптомів рецидиву захворювання. При першій появі таких тривожних симптомів, як кровотечі (кров'янисті виділення з піхви, кров у сечі або калі), зниження апетиту, втрата маси тіла, біль (у ділянці малого таза, черевної порожнини, біль у спині або кульшовому суглобі), кашель, задишка або набряки (живота або ніг), пацієнтці слід негайно звернутися до лікаря, не чекаючи наступного планового контрольного огляду.

Рекомендовано призначати діагностичне візуалізаційне дослідження залежно від наявних симптомів і клінічних побоювань щодо метастазування захворювання. Пацієнткам, яким було виконано лікування з приводу PE у III-IV стадії, опційно рекомендується КТ органів грудної клітки/черевної порожнини/малого таза кожні 6 міс протягом перших 3 років лікарського моніторингу і потім кожні 6-12 міс протягом ще 2 років. КТ органів черевної порожнини/малого таза й/або органів грудної клітки рекомендовано залежно від симптомів або результатів фізикального огляду, які дають підстави підозрювати розвиток рецидиву або появу метастазів. Додаткові рекомендації щодо діагностичної візуалізації включають у себе ПЕТ/КТ усього тіла в окремих пацієнок, яким може бути показана хірургічна операція/локально-регіонарна терапія, і/або МРТ органів малого таза у пацієнок, яким не була видалена матка.

Рекомендований протокол моніторингу після завершення лікування при саркомі матки включає збір анамнезу і фізикальний огляд, які рекомендовано проводити кожні 3-4 міс протягом перших 2-3 років, потім через кожні 6-12 місяців. Програма контрольної діагностичної візуалізації має включати в себе КТ органів грудної клітки/черевної порожнини/малого таза через кожні 3-6 міс у перші 3 роки, потім через 6-12 міс протягом ще 2 років. Залежно від гістологічного ступеня злоякісності та ініціальної стадії захворювання рекомендовано розглянути можливість подальшого моніторингу результатів діагностичної візуалізації раз на 2 роки протягом наступних 5 років. МРТ черевної порожнини/малого таза і КТ грудної клітки також слід розглянути в рамках програми контрольної діагностичної візуалізації. ПЕТ/КТ та інші візуалізаційні дослідження призначаються відповідно до показань для верифікації неоднозначних результатів або при появі клінічних підозр на появу метастазів.

Продовження на стор. 22.

## Стандарт медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки»

Продовження. Початок на стор. 19.

### 3. Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові:

1) Періодичний фізикальний огляд через кожні 3-6 міс протягом 2-3 років, потім через кожні 6 міс до 5 років, потім 1 раз на рік.

2) Визначення концентрації біомаркера СА-125, якщо первинно був підвищений.

#### Бажані:

3) Освітня робота з пацієнткою, інформування щодо симптомів потенційного рецидиву, способу життя, ожиріння, фізичних вправ, відмови від паління, статевого здоров'я (включаючи використання вагінального розширювача та лубрикантів/зволожувачів), консультування щодо харчування, потенційних довготермінових і пізніх ефектів лікування.

### Індикатори якості медичної допомоги

#### Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнтки (КМП) зі злоякісними новоутвореннями тіла матки.

2. Частка пацієнок, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітнього періоду.

3. Частка випадків злоякісних новоутворень тіла матки, виявлених протягом звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

4. Виживаність пацієнок зі злоякісними новоутвореннями тіла матки.

5. Частка пацієнок зі злоякісними новоутвореннями тіла матки, пролікованих протягом звітнього періоду.

### Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

#### 1. Наявність у ЗОЗ КМП зі злоякісними новоутвореннями тіла матки

*Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги*

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки». *Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора*

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнткам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинним Стандартам медичної допомоги даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2023 рік — 90%;

2024 рік та подальший період — 100%.

*Інструкція з обчислення індикатора*

ЗОЗ, що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями-онкологами (ЗОЗ, що надають спеціалізовану/високоспеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, у тому числі електронною.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів-онкологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів-онкологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну

допомогу пацієнтам), зареєстрованих у районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів-онкологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів-онкологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП зі злоякісними новоутвореннями тіла матки (наданий екземпляр КМП). Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями-онкологами (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

#### 2. Частка пацієнок, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітнього періоду

*Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги*

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки».

*Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора*  
Доцільно обраховувати індикатор окремо для лікарів, які надають первинну медичну допомогу, та для лікарів-онкологів.

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнок, для яких не проводилося медичного огляду лікарем гінекологом-онкологом протягом звітнього періоду. У первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнтки, а також наявність або відсутність повторних проявів захворювання. Пацієнтки, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар має достовірну інформацію про те, що пацієнтка жива та перебуває на території обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження Стандартів медичної допомоги не визначається задля уникнення спотворення реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску. *Інструкція з обчислення індикатора*

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: лікарі, які надають первинну медичну допомогу, лікарі гінекологи-онкологи, лікарі-онкологи, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями гінекологами-онкологами, лікарями-онкологами, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, до онкологічного закладу, розташованого в районі обслуговування.

Дані надаються лікарями, у тому числі електронною.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. За наявності у ЗОЗ автоматизованої технології, у якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає формі № 025/о або формі № 030-6/о, — автоматизована обробка.

*Автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру*

Індикатор обчислюється лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями гінекологами-онкологами, лікарями-онкологами шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації форм № 025/о, № 030-6/о.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів гінекологів-онкологів, лікарів-онкологів, ЗОЗ, зареєстрованих у регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів із діагнозом «Злоякісне новоутворення тіла матки», а також тих із них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнтки протягом звітнього періоду.

Індикатор обчислюється онкологічним закладом з даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнок із діагнозом «Злоякісне новоутворення тіла матки», які перебувають під спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря гінеколога-онколога, лікаря-онколога.

Джерелом інформації є: форма № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнок із діагнозом «Злоякісне новоутворення тіла матки», які перебувають під спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря гінеколога-онколога, лікаря-онколога, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнтки із зазначенням відсутності або наявності рецидивів захворювання або проявів його прогресування.

Джерелом інформації є: форма № 025/о, вкладний листок № 2 форми

№ 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

#### 3. Частка випадків злоякісних новоутворень тіла матки, виявлених протягом звітнього періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно

*Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги*

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки».

*Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора*

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження Стандарту медичної допомоги не визначається задля уникнення спотворення реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску. *Інструкція з обчислення індикатора*

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічний заклад, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Індикатор обчислюється онкологічним закладом з даними Національного канцер-реєстру України.

Знаменник індикатора складає загальна кількість випадків злоякісних новоутворень тіла матки, зареєстрованих протягом звітнього періоду на території обслуговування.

Джерелом інформації є: форма 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість випадків пацієнок з діагнозом злоякісного новоутворення тіла матки, зареєстрованих протягом звітнього періоду на території обслуговування, для яких задокументований факт морфологічного підтвердження діагнозу.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

#### 4. Виживаність пацієнок зі злоякісними новоутвореннями тіла матки

*Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги*

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки».

**Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора**

Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, у якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показників 1-, 2-, 3-, 4- та 5-річної відносної виживаності в розрізах за стадією пацієнток. Неприпустими прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; частка пацієнток, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; частка пацієнток, які перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше, тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних про життєвий стан пацієнток, що перебувають на онкологічному обліку. При значній (>5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнток, можлива систематична помилка при порівняннях. Дані відносної виживаності пацієнток зі злоякісними новоутвореннями тіла матки наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 22 «Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру: [http://www.ncsu.inf.ua/publications/BULL\\_23/index.htm](http://www.ncsu.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm)).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандартів медичної допомоги не визначається задля уникнення спотворення реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

**Інструкція з обчислення індикатора**

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: Національний канцер-реєстр України.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічні заклади, канцер-реєстри, інформаційно-аналітичні відділи онкологічних закладів, розташованих на території обслуговування, Національний канцер-реєстр України.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних популяційного канцер-реєстру.

Показник відносної виживаності обчислюється автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнтки, які вибули з-під диспансерного нагляду (відсутні відомості про життєвий стан пацієнтки менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), цензуруються.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнток зі злоякісними новоутвореннями тіла матки, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються пацієнтки, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинний рак).

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнток зі злоякісними новоутвореннями тіла матки, зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

**5. Частка пацієнток зі злоякісними новоутвореннями тіла матки, пролікованих протягом звітного періоду****Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги**

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

**Інструкція з обчислення індикатора**

ЗОЗ, який має обчислювати індикатор: лікарі, які надають первинну медичну допомогу, лікарі гінекологі-онкологи, лікарі-онкологи, ЗОЗ, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями гінекологами-онкологами, лікарями-онкологами, ЗОЗ, розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, до онкологічного закладу, розташованого в районі обслуговування.

Дані надаються поштою, у тому числі електронною.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. За наявності у ЗОЗ автоматизованої технології, у якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає формі № 025/о або формі № 030-6/о, – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями гінекологами-онкологами,

лікарями-онкологами, ЗОЗ, шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації форм № 025/о, № 030-6/о.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від усіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів гінекологів-онкологів, лікарів-онкологів, ЗОЗ, зареєстрованих у регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнток із діагнозом «Злоякісне новоутворення тіла матки», яким показано лікування з приводу даного захворювання.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнток із діагнозом «Злоякісне новоутворення тіла матки», які отримали лікування з приводу даного захворювання.

Джерелом інформації є: форма № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнток із діагнозом «Злоякісне новоутворення тіла матки», що отримали спеціальне лікування з приводу даного захворювання, які перебувають під спостереженням у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, лікаря гінеколога-онколога, лікаря-онколога.

Джерелом інформації є: форма № 025/о, вкладний листок № 2 форми № 025/о, форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

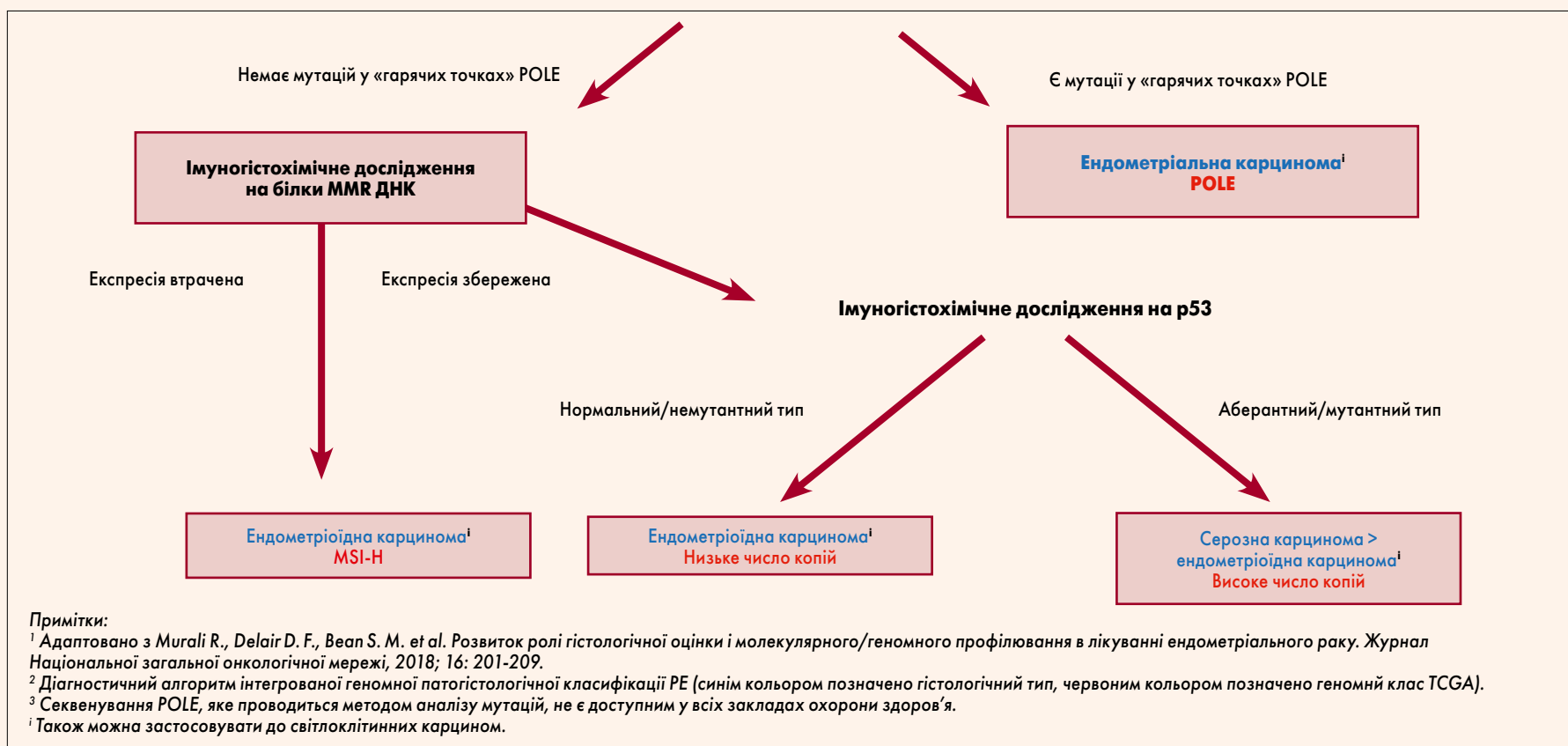
Значення індикатора наводиться у відсотках.

**Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці стандарту медичної допомоги**

- Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Новоутворення матки», 2023 рік.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про стовщення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 200/22313.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 червня 2023 року № 1102 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

Директор Департаменту  
медичних послуг

Тетяна ОРАБІНА

**Додаток 1  
до Стандарту медичної допомоги  
«Злоякісні новоутворення тіла матки» (підпункт 9 пункту 3 розділу II)****Патогістологія і геноміка ендометріальної карциноми<sup>1,2</sup>  
Секвенування POLE<sup>3</sup>**

Продовження на стор. 24.

## Стандарт медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки»

Продовження. Початок на стор. 19.

### Додаток 2 до Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки» (підпункт 4 пункту 3 розділу III)

#### Групи ризику за даними молекулярного дослідження

| Група ризику              | Молекулярний тип невідомий  | Молекулярний тип відомий   |
|---------------------------|---|--|
| Низький                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія IA ендометріодний + low-grade + ІЛВП відсутня або фокальна</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія I-II POLEmut ендометріодний, немає резидуальних вогнищ</li> <li>Стадія IA MMRd/NSMP ендометріодний + low-grade + ІЛВП відсутня або фокальна</li> </ul>   |
| Помірний                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія IB ендометріодний + low-grade + ІЛВП відсутня або фокальна</li> <li>Стадія IA ендометріодний + G3 + ІЛВП відсутня або фокальна</li> <li>Стадія IA неендометріодний (серозний, світлоклітинний, недиференційований, карциносаркома, змішаний) без інвазії міометрія</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія IB MMRd/NSMP ендометріодний + low-grade + ІЛВП відсутня або фокальна</li> <li>Стадія IA MMRd/NSMP ендометріодний + G3 + ІЛВП відсутня або фокальна</li> <li>Стадія IA p53abn i/або неендометріодний (серозний, світлоклітинний, недиференційований, карциносаркома, змішаний) без інвазії міометрія</li> </ul> |
| Високий проміжний         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія I ендометріодний + істотна ІЛВП незалежно від grade та глибини інвазії</li> <li>Стадія IB ендометріодний G3 незалежно від статусу ІЛВП</li> <li>Стадія II</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія I MMRd/NSMP ендометріодний + істотна ІЛВП незалежно від grade та глибини інвазії</li> <li>Стадія IB MMRd/NSMP ендометріодний G3 незалежно від статусу ІЛВП</li> <li>Стадія II MMRd/NSMP ендометріодний</li> </ul>  |
| Високий                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія III-IVA немає резидуальних вогнищ</li> <li>Стадія I-IVA неендометріодний (серозний, світлоклітинний, недиференційований, карциносаркома, змішаний) з інвазією міометрія і без резидуальних вогнищ</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія III-IVA MMRd/NSMP ендометріодний без резидуальних вогнищ</li> <li>Стадія I-IVA p53abn ендометріодний з інвазією міометрія і без резидуальних вогнищ</li> <li>Стадія I-IVA NSMP/MMRd серозна, недиференційована карцинома, карциносаркома з інвазією міометрія, без резидуальних вогнищ</li> </ul>              |
| Авансований метастатичний | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія III-IVA з резидуальними вогнищами</li> <li>Стадія IVB</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Стадія III-IVA з резидуальними вогнищами будь-якого молекулярного типу</li> <li>Стадія IVB будь-якого молекулярного типу</li> </ul>   |

Примітки: ІЛВП — інвазія лімфоваскулярного простору; MMR — репарація помилково спарених нуклеотидів; NSMP — без специфічного молекулярного профілю.

### Додаток 3 до Стандарту медичної допомоги «Злоякісні новоутворення тіла матки» (підпункт 4 пункту 3 розділу III)

#### Гістологічний ступінь злоякісності/ад'ювантна терапія (ендометріодна гістологія)

| Стадія FIGO  | Гістологічний ступінь злоякісності | Ад'ювантна терапія   |
|--|------------------------------------|--|
| IA   | G1, G2                             | Надається перевага лікарському спостереженню АБО Розглянути можливість вагінальної брахітерапії, якщо вік $\geq 60$ років або наявна інвазія лімфоваскулярного простору (ІЛВП)   |
|  | G3                                 | Надається перевага вагінальній брахітерапії АБО Розглянути можливість лікарського спостереження за відсутності ознак інвазії в міометрії АБО Розглянути дистанційну променевою терапію, якщо пухлина належить до категорії високого проміжного ризику (ВПР) <sup>1</sup>             |
| IB   | G1                                 | Надається перевага вагінальній брахітерапії <sup>1</sup> АБО Розглянути можливість лікарського спостереження за відсутності факторів ризику <sup>1,2</sup>   |
|  | G2                                 | Надається перевага вагінальній брахітерапії <sup>1</sup> АБО Розглянути дистанційну променевою терапію, якщо пухлина належить до категорії високого проміжного ризику <sup>1</sup> АБО Розглянути можливість лікарського спостереження за відсутності факторів ризику <sup>1,2</sup> |
|  | G3                                 | Променева терапія (вагінальна брахітерапія і/або дистанційна променевою терапія $\pm$ системна терапія) <sup>3</sup> (категорія 2B для системної терапії)  |
| II   | G1-G3                              | Дистанційна променевою терапія (надається перевага) і/або вагінальна брахітерапія <sup>4</sup> $\pm$ системна терапія  |
| Хірургічна стадія <sup>o</sup> : Стадія III, IV <sup>o</sup> |                                    | Системна терапія $\pm$ дистанційна променевою терапія $\pm$ вагінальна брахітерапія  |

Примітки:

<sup>1</sup> Якщо ВПР за GOG 249: вік 50-69 років із двома факторами ризику, або вік  $< 50$  років із трьома факторами ризику, або вік  $\geq 70$  років із одним фактором ризику. Потенційні несприятливі фактори ризику включають у себе наступне: вік  $\geq 60$  років, глибина інвазії і/або залучення лімфоваскулярного простору.

<sup>2</sup> Потенційні несприятливі фактори ризику включають у себе наступне: вік  $\geq 60$  років, глибина інвазії і/або залучення лімфоваскулярного простору.

<sup>3</sup> Фактори ризику, які визначають необхідність призначення дистанційної променевою терапії  $\pm$  системної терапії, включають у себе наступне: вік, поширення на лімфоваскулярний простір і глибину інвазії в міометрії. Фактори ризику динамічно змінюються. Ризик рецидиву підвищується в літньому віці (особливо  $> 60$  років), при значному поширенні на лімфоваскулярний простір і за наявності глибокої інвазії в міометрії ( $> 50\%$ ). Також ризик рецидиву підвищується за наявності одночасно декількох факторів ризику.

<sup>4</sup> Вагінальна брахітерапія також може бути показана при I або II ступені злоякісності, при інвазії міометрія  $\leq 50\%$ , за відсутності залучення лімфоваскулярного простору та мікроскопічної інвазії у шийку матки.



# Фетальне програмування, фолати та холін: перспективи здоров'я майбутніх поколінь

За матеріалами конференції

Технології сучасної репродуктивної медицини сьогодні сфокусовані на важливості прегравідарної підготовки вагітних, у контексті якої особлива увага приділяється оптимізації фолатного обміну та реалізації стратегій епігенетики. Науково-практична конференція «Вагітність високого ризику: основні акушерські проблеми», що відбулася 13-14 жовтня, включала в себе сесію, присвячену темі «Дбаємо про майбутнє держави. Що мають врахувати гінекологи, репродуктологи та педіатри для народження здорових малюків», у рамках якої провідні експерти галузі торкнулися важливої теми – збереження репродуктивного здоров'я та профілактики ускладнень вагітності.

**Ключові слова:** прегравідарна підготовка, епігенетика, фолатний обмін, фолієва кислота, таргетна медицина, вітаміни для вагітних.



Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, секретар ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», доктор медичних наук, професор **Наталія Юріївна Педаченко** у доповіді «Прегравідарна підготовка та епігенетика в контексті фетального програмування» розглянула важливість прегравідарної підготовки з огляду на концепцію фетального програмування.

Доктрина фетального програмування виникла з гіпотези походження плода британського епідеміолога Девіда Баркера, відповідно до якої недостатнє харчування матері під час вагітності спричиняє неправильний розвиток плода, який, у свою чергу, викликає схильність до певних захворювань у дорослому віці.

Сучасна концепція фетального програмування полягає в тому, що несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку можуть призвести до виникнення хронічних захворювань у дорослому віці. Низька вага при народженні пов'язана з підвищеним ризиком метаболічних розладів, таких як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання. Спікер зазначила, що причиною цих порушень є недостатнє або неправильне харчування жінки під час вагітності, тому саме на етапі прегравідарної підготовки важливо скоригувати її раціон та наявні метаболічні порушення.

Сучасна прегравідарна підготовка має важливе епігенетичне значення, оскільки знижує ризик народження дітей із фолат-залежними вродженими вадами розвитку та частоту деяких акушерських ускладнень (Жабченко І.А., 2019).

Епігенетика вивчає зміни в експресії генів, зумовлені факторами зовнішнього середовища, а не безпосередньо мутаціями в ДНК. Одним із ключових епігенетичних механізмів є метилювання ДНК – приєднання метильних груп до цитозину, що пригнічує транскрипцію генів.

Донором метильних груп слугує S-аденозилметіонін, синтез якого залежить від фолатів. Дефіцит фолієвої кислоти порушує процеси метилювання та експресії генів, відповідальних за розвиток плода. Нестача фолатів асоціюється з вищим ризиком вроджених вад нервової трубки, порушеннями розвитку мозку та іншими негативними наслідками для здоров'я. Отже, прегравідарний прийом фолієвої кислоти (особливо її активної форми – 5-метилтетрагідрофолату) сприяє оптимальному метилюванню ДНК і дозволяє «запрограмувати» нормальний розвиток майбутньої дитини. Крім фолатів для метилювання необхідні вітаміни B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, бетаїн, холін.

Епігенетичні механізми також «запам'ятовують» несприятливі умови внутрішньоутробного розвитку і можуть проявлятися хворобами в майбутньому. Наприклад, «метаболічне програмування» веде до ожиріння, цукрового діабету, судинних патологій. Тому раціональна прегравідарна підготовка має важливе значення для профілактики захворювань не лише у плода, а й у подальшому в дорослої людини.

З метою забезпечення нормального перебігу вагітності рекомендовано включити до складу прегравідарної підготовки прийом вітамінно-мінерального комплексу, який містить оптимальну комбінацію фолату (у формі метафоліну і фолієвої кислоти) та холіну, а також вітамінів і мінералів, що є ключовими нутрієнтами для здоров'я матері та нормального розвитку плода.

Холін являє собою біоорганічну вітаміноподібну сполуку (B4), яка є компонентом фосфоліпідів клітинних мембран, у тому числі мієлінової оболонки нервових волокон (сфінгомієлін), нейромедіатора ацетилхоліну. Як основний компонент клітинних мембран, холін відіграє важливу роль у життєвих процесах, у тому числі поділу клітин і росту тканин та плаценти, разом із фолатами сприяє зниженню рівня гомоцистеїну, а також зменшенню ризику вроджених вад розвитку, зокрема дефектів нервової трубки, і загалом впливає на формування нервової системи плода. Також холін сприяє розвитку когнітивних функцій у майбутньої дитини.

Сучасні дані повідомляють, що концентрації холіну у тканинах плода порівняно з його рівнем у крові матері значно вищі. Важливо також зазначити, що плід не може самостійно виробляти холін. Тому Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) рекомендує приймати 480 мг холіну щодня під час вагітності.



Доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кандидат медичних наук **Ганна Вадимівна Сторчак** представила доповідь «Сучасні акценти в профілактиці акушерських ускладнень», у якій висвітлила сучасні підходи до профілактики акушерських ускладнень із позиції таргетної медицини майбутнього.

Профілактика акушерських ускладнень починається на первинному етапі менеджменту вагітної жінки – етапі прегравідарної підготовки, який має розроблятися індивідуально для кожної пацієнтки з урахуванням переважаючих факторів ризику. Із цією метою пропонується використовувати спеціальні калькулятори для прогнозування ризику прееклампсії, передчасних пологів та інших акушерських ускладнень.

У контексті прегравідарної підготовки на особливу увагу заслуговує таргетна медицина, яка передбачає індивідуальний підхід до кожного пацієнта на основі генетичних і біохімічних особливостей організму. Це дозволяє проводити найбільш ефективну профілактику та терапію, враховуючи конкретні механізми розвитку захворювань, мінімізувати індивідуальні ризики ускладнень та покращити перинатальні результати. Таргетна профілактика акушерських ускладнень спрямована на запобігання прееклампсії, затримці росту плода, передчасним пологам, тромбозам, кровотечам, інфікуванню плода.

Таргетна профілактика фолат-асоційованої акушерської патології, як приклад реалізації принципів медицини майбутнього в акушерстві, враховує індивідуальні особливості фолатного обміну в кожній конкретній жінці. Адже фолати беруть участь у процесах метилювання ДНК, що є критично важливим для розвитку плода. Результати численних досліджень повідомляють, що порушення фолатного обміну має пряму асоціацію з патологією вагітності (Chango A., 2015; Sharpe R.M., 2018).

Найбільш поширеними ускладненнями в рамках порушень фолатного обміну є хромосомні аномалії, фолат-залежні вроджені вади розвитку або метаболічні розлади у плода, плацентарна дисфункція тощо (Williams P.J., 2011; Geng Y., 2015). Тобто метилювання ДНК забезпечує ключові механізми епігенетичного програмування фертильності та здоров'я майбутньої дитини через вплив на ово-/сперматогенез, клітинне/тканинне диференціювання, органогенез ембріона, розвиток та функцію плаценти, метаболічну та функціональну адаптацію плода до умов розвитку.

Враховуючи ці дані, можна констатувати, що для нормального перебігу процесу метилювання необхідне постійне надходження метильних груп, особливо під час вагітності (Altic L., 2016; Rotondo J.C., 2021). Крім того, загальновідомим є той факт, що дефіцит фолатів та порушення фолатного обміну супроводжуються гіпергомоцистеїнемією – негативним фактором перебігу вагітності, який асоціюється з ризиками як для жінки, так і для плода.

При обговоренні фолат-асоційованої акушерської патології важливо також наголосити, що не всі фолати однаково засвоюються. Було проведено дослідження, яке показало, що звичайна фолієва кислота погано засвоюється в кожній другій жінки через генетичні поліморфізми ферментів фолатного циклу.

Метафолін, активна форма фолієвої кислоти, засвоюється без участі таких ферментів. Відомі певні патологічні умови, які можуть призводити до порушень засвоєння фолатів, а саме: псевдометилювання фолатного синдрому, аутоімунна дисфункція фолатного рецептора, а також захворювання шлунково-кишкового тракту (Desai A., 2016; Cornet D., 2019; Menezo Y., 2022). Окрім того, наявні дані про те, що прийом високих доз фолієвої кислоти може призводити до накопичення її неметилюваних форм у сироватці крові й, як наслідок, спричинити розвиток псевдо-метилювання фолатного синдрому (Christensen K.E., 2015; Cornet D., 2019).

Результати іншого дослідження оцінювали наявність асоціації між рівнями фолатів та вітаміну B<sub>12</sub> у крові вагітних жінок та розвитком аутизму у їхніх дітей (n=1257). Згідно з отриманими даними, високий рівень фолатів у плазмі (>60,3 нмоль/л) і високий рівень вітаміну B<sub>12</sub> (>536, 8 пмоль/л) підвищували ризик аутизму у 2,5 раза порівняно із жінками, у яких ці показники були в нормі.

Відповідно до сучасних даних, важливим моментом при застосуванні фолієвої кислоти є доза. Результати метааналізу групи дослідників щодо вивчення гомоцистеїну продемонстрували, що підвищення дози фолієвої кислоти до нефізіологічних рівнів 2 мг і 5 мг не підвищувало ефективність терапії (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Додавання до схеми вітаміну B<sub>12</sub> збільшує ефект на 7%. Доза фолієвої кислоти 200 мкг дозволяє досягти 60% від максимального ефекту зниження рівня гомоцистеїну, а доза 400 мкг забезпечує 90% ефекту.



Про важливість перших 1000 днів життя дитини та роль харчування і мікронутрієнтів у цей період доповіла декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, голова правління ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей», доктор медичних наук, професор **Марина Євгенівна Маменко**.

Перші 1000 днів від запліднення до 2 років – час найактивнішого росту і розвитку, коли формується здоров'я людини на все життя. Саме харчування створює сприятливі умови для розгортання генетичного потенціалу дитини. Відповідно до сучасної доктрини нутритивного програмування, характер харчування в перші 1000 днів впливає на обмін речовин, розвиток органів і систем, натомість як дефіцит поживних речовин у цей період може спричинити метаболічні розлади, ендокринні захворювання, порушення імунітету та когнітивного розвитку.

Особливо вразливою до нестачі мікронутрієнтів є нервова система дитини. У перші 2 роки відбувається активний розвиток мозку, тому дефіцит таких речовин, як фолати, вітамін D, залізо, йод, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, може спричинити незворотні наслідки. Таким чином, важливо забезпечити жінок під час вагітності та грудного вигодовування повноцінним харчуванням і вітамінно-мінеральними комплексами. Адже через плаценту та грудне молоко дитині передаються всі необхідні поживні речовини. Окрім того, загальновідомо, що потреба вагітних у мікронутрієнтах значно зростає і не може бути покрита лише за рахунок їжі. Наголошено на необхідності індивідуальної профілактики та корекції дефіциту мікронутрієнтів за допомогою застосування монопрепаратів або мультикомпонентних комплексів у пацієнтів груп високого ризику, до яких також включено вагітних.

Відповідно до сучасних рекомендацій, омега-3-поліненасичені жирні кислоти (омега-3-ПНЖК) визнаються як важливі мікронутрієнти, які грають ключову роль у забезпеченні оптимального здоров'я. Зокрема, дослідження підтверджують їхню користь для вагітних жінок. Омега-3-ПНЖК, зокрема докозагексаєнова кислота (DHA), має здатність накопичуватися в мозку під час перинатального розвитку кори та її дозрівання.

Результати нещодавнього когортного дослідження виявили, що більш високі середньодобові рівні DHA в сироватці крові протягом перших 28 постнатальних днів були пов'язані з менш тяжкою ретинопатією недоношених навіть після поправки на відомі фактори ризику, але лише у немовлят із достатньо високим рівнем арахідонової кислоти (Hellström A., 2021). L.K. Rogers et al. (2013) у своєму дослідженні продемонстрували клінічні ефекти саплементатії DHA на розвиток головного мозку. Відповідно до отриманих даних, діти, які народилися від матерів, що вживали DHA під час вагітності, мали кращу оцінку за шкалою Апгар при народженні, кращий розвиток здібностей концентрувати погляд (4 міс) та увагу (4 та 9 міс), а також кращі показники імунітету.

Забезпечення оптимального вітамінно-мінерального статусу матері й дитини у перші 1000 днів має вирішальне значення для здоров'я та розумового розвитку малюка. Раціональне харчування і суплементатія дозволяють реалізувати генетичний потенціал дитини та закласти базу для довгого і повноцінного життя. У цьому допомагає застосування комплексу вітамінів і мінералів для вагітних, що містить оптимальні дози фолієвої кислоти та її активної форми – метафоліну, а також холіну, який діє синергічно разом із фолатами і сприяє здоровому розвитку дитини.

Підготувала **Анна Хиць**

# Вплив воєнного часу на розвиток масталгії\*

**Війна в нашій країні має великий вплив на життя та здоров'я кожного українця. З точки зору мамолога, можна відзначити важливу закономірність — значне збільшення кількості звернень пацієнок з основною скаргою на біль у грудних залозах. У статті доведено позитивну кореляцію рівня стресу та виникнення масталгії: дедалі частіше біль у грудях у жінок не спровокований органічною патологією, а є наслідком саме тривалого напруження нервової системи та гормональних змін, спричинених військовими діями.**  
**Ключові слова:** грудна залоза, масталгія, стрес, тривожність, пролактин, гормональний дисбаланс, нефармакологічна терапія.



І.Б. Березкіна

Масталгія — це стан, який характеризується болем у грудних залозах і зустрічається в більш ніж 60% жінок у певні періоди життя. Масталгія буває циклічною, тобто пов'язаною з менструальним циклом та овуляцією, та ациклічною — відповідно, не пов'язаною з менструальним циклом. Найчастіше при зверненні до лікаря жінки з таким больовим синдромом мають побоювання стосовно раку грудної залози, утім біль у грудях вкрай рідко пов'язаний з онкологією. Як правило, зважаючи на певні скарги, першочергово пацієнткам призначаються візуалізаційні методи обстеження відповідно до віку.

У великій когорті із 2,4 тис. жінок, зареєстрованих у системі охорони здоров'я США протягом 10-річного періоду, біль був найпоширенішим симптомом із боку грудної залози, становлячи 47% відвідувань гінеколога та спонукаючи до медичного обстеження [1].

Останнім часом значно збільшилась частка пацієнок з основною скаргою — біль у грудній залозі (залозах), при цьому ультразвукове дослідження (УЗД) та мамографія показують картину норми, утім пальпаторно у залозах може відчуватись ущільнення.

Грудні залози є дуже гормонозалежним органом, і будь-які гормональні зміни можуть позначатися на їхньому здоров'ї. У свою чергу, коливання рівня гормонів є фізіологічною відповіддю на стрес.

Сьогодні кожна жінка, яка проживає на території України, а також велика частина біженок знаходяться у стані «латентного стресу», зумовленого постійними повітряними тривогами, щоденним переглядом новин про війну, стійким відчуттям втрати, безвиході, безпорадності. На жаль, сучасні умови життя продемонстрували реалізацію всіх фаз стресу та його вплив на організм.

Датою відкриття теорії стресу вважається 4 липня 1936 року, коли була опублікована стаття Ганса Сельє «Синдром, викликаний різними пошкоджуючими впливами». Дослідження Г. Сельє дозволили довести, що в патогенезі всіх захворювань розрізняють власне ураження і компенсаторно-приспосувальні реакції організму на нього. Саме з таких позицій учений оцінив комплекс змін, викликаних стресом, і пізніше назвав його «загальний адаптаційний синдром».

Захисна роль синдрому полягає у формуванні неспецифічної резистентності організму до патогенних агентів незалежно від їхньої природи. Сукупність таких неспецифічних реакцій, як гіперемія, фагоцитарна інфільтрація, тромбоз капілярів у вогнищі ураження (опік, механічна травма, запалення), Г. Сельє назвав місцевим адаптаційним синдромом. Що ж таке загальний адаптаційний синдром? Це неспецифічна відповідь організму на стресори у вигляді стимуляції гіпофізом кори наднирників, атрофії тиміколімфоцитарної системи та утворення виразок у шлунково-кишковому тракті. Синдром називається загальним, оскільки виникає як реакція всього організму, й адаптаційним — тому що його розвиток у більшості випадків сприяє одужанню [2].

Як же це пов'язано з болем у грудях? До гормонів стресу належать не лише катехоламіни (адреналін та норадреналін) та глюкокортикоїди. Як не дивно, у відповідь на стресор виникає також підвищення рівня пролактину. Еволюційно склалося так, що за несприятливих умов для виживання потомства у жінки має вироблятися грудне молоко. Це актуально й сьогодні: підвищення рівня тривожності спричиняє підвищення рівня пролактину, але не в разі (адже лактація не може бути зумовлена стресом), а на кілька одиниць. Утім це може провокувати дискомфорт, біль та пальпаторне нагубання грудних залоз, що при УЗД зазвичай виглядає як звичайна залозиста тканина.

Вплив гормонів на розвиток масталгії доведено в дослідженні «Factors Effecting Mastalgia», опублікованому в 2016 році в журналі Breast Care [3]. За результатами дослідження виявлено, що підвищення рівня естрогенів,

зниження рівня прогестерону, порушення співвідношення «естрогени/прогестерон» або підвищення рівня пролактину асоціюються з масталгією. Циклічний характер болю у грудних залозах, наявність таких симптомів, як набряк, болісність і відчуття вузликів при пальпації залози, а також їх нівелювання у постменопаузальному періоді, ймовірно, пов'язані з дією естрогенів. Також встановлено, що у групі пацієнок із масталгією збільшився відсоток жінок, які в анамнезі годували грудьми трьох або більше дітей ( $p < 0,01$ ). Оскільки пологи й лактація спричиняють значне підвищення рівня естрогенів та пролактину, ці дані наголошують на кореляції масталгії з підвищеною частотою лактації, яка пов'язана зі збільшенням кількості пологів, а отже, із посиленням впливом високих рівнів естрогенів та пролактину. Крім того, три або більше періодів лактації можуть призвести до анатомічних змін у тканинах грудної залози, особливо у протоковій системі, таких як протокова екстазія, що також може спричиняти масталгію.

Також автори зазначеної статті [3] вказують на наявність впливу стресу щодо виникнення масталгії.

У 2015 році у журналі The Journal of Breast Health групою турецьких учених опубліковано результати дослідження «Зв'язок між масталгією та тривогою в регіоні з високою частотою посттравматичного стресового розладу», у якому доведено прямо пропорційний зв'язок між рівнем тривожності та проявами масталгії [4]. Такий зв'язок досліджувався серед жінок зі скаргами на біль у грудних залозах, які зверталися до амбулаторних клінік загальної хірургії із приводу посттравматичного стресового, генералізованого

тривожного або панічного розладу, що розвинувся серед населення регіону, де відбулися два великі землетруси магнітудою 7,2 бала. За допомогою тесту на тривожність GAD-7 було визначено її рівень, а також оцінено больові відчуття за 10-бальною шкалою. Встановлено, що у пацієнок із масталгією, які брали участь у дослідженні, рівень тривожності був помітно вищим порівняно з тими жінками, які не мали цього стану.

Подібне проспективне дослідження проводилось у відділенні загальної хірургії із травня по липень 2019 року [5]. Загалом до дослідження було включено 158 жінок, яких рандомізували у дві групи: перша включала осіб із масталгією ( $n=130$ ), друга була контрольною ( $n=128$ ). У всіх обстежених пацієнок фіксувалися такі соціально-демографічні характеристики, як вік, сімейний стан, рівень освіти. Стан жінок оцінювався за допомогою шкал тривоги Бека (BAI) та депресії Бека (BDI). Середній бал за шкалою BAI у групі з масталгією був значно вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Подібним чином середні показники за шкалою BDI у групі масталгії були значно вищими, ніж у контрольній ( $p < 0,001$ ). Результати оцінювання за шкалами BAI та BDI в аспекті статистичного порівняння наведено у табл. 1 [5].

Хоча стрес може позначатися на загальній якості життя та здоров'я, сам по собі він не є прямою причиною розвитку масталгії. Разом із тим стрес може впливати на гормональний фон в організмі, призводячи до його дисбалансу і, як наслідок, підвищення ризику виникнення масталгії. Результати дослідження, проведеного T. Egen et al. (2016), продемонстрували, що одними із ключових факторів, пов'язаних із підвищенням ризику масталгії, є стрес, вживання кофеїну, тютюнопаління, частота лактації та доброякісні захворювання грудної залози [3]. Схожі дані щодо асоціації масталгії та стресового чинника отримані у ході інших досліджень [4, 5].

Не слід забувати і про больові відчуття, що можуть імітувати

Таблиця 1. Статистичне порівняння оцінювання жінок за шкалами BAI та BDI

|           | Група пацієнок із масталгією, n (к-сть балів) | Контрольна група, n (к-сть балів) | p*     |
|-----------|---|-----------------------------------|--------|
| Шкала BAI | 14 (0-44)                                     | 6 (0-31)                          | <0,001 |
| Шкала BDI | 10 (0-24)                                     | 5 (0-30)                          | <0,001 |

\* Значення p обчислено за U-критерієм Манна — Уїтні.

масталгію, – корінцевий синдром, біль м'язів грудної клітки. Часто такий біль виникає після фізичних навантажень, посилюється при певних рухах, але зменшується після звичайних вправ для грудного та шийного відділів хребта, під час масажу.

Фактор війни має серйозний вплив на психоемоційний стан населення. Спочатку люди переживали гострий стрес, і організм мобілізувався – усі прагнули дії, але із плином часу ми опинились у стані латентного стресу. Саме тому в останній рік значно збільшилася частота звернень жінок до мамолога з основною скаргою – біль у грудних залозах.

За даними власної клінічної практики, із близько 200 пацієток, які звернулися по медичну допомогу зі скаргами на біль у грудній залозі та яким було проведено УЗД із метою виключення органічної патології, у 80 осіб було виявлено кісти та фіброаденоми (діаметром <1 см), у трьох – кісти (≥1,5 см).

Позитивну кореляцію наявності доброякісних утворень та виникнення масталгії не доведено. При цьому слід зазначити, що кісти можуть викликати больовий синдром, якщо вони мають значний розмір і/або ознаки запалення. Також, якщо єдиною скаргою жінки є масталгія, ризик виявлення в неї онкології є дуже низьким.

За результатами власних спостережень та аналізу статей із описом подібних клінічних випадків можна стверджувати, що масталгія тісно пов'язана з високим рівнем стресу, що проявляється розладами сну, підвищеною тривожністю, у результаті чого пацієнтки вдаються до прийому антидепресантів.

Масталгія не має єдиного доведеного генезу, однак слід зауважити, що даний стан рідко асоціюється з органічною патологією грудних залоз, при цьому тісно корелює з підвищеним рівнем стресу та гормональними змінами. Стрес та тривожність нерозривно тягнуть за собою певний гормональний дисбаланс, на який жіночий організм може відповідати масталгією.

Таким чином, можна стверджувати, що масталгія не є органічною патологією грудної залози, але є відповіддю організму на зовнішні стресові чинники (рисунок).

Лікування масталгії слід призначати після відповідного клінічного обстеження. Більшість пацієток із болем у грудних залозах сприятливо реагують на комбінацію заспокійливих і нефармакологічних засобів, при цьому гормональні препарати слід застосовувати з обережністю, адже часто користь від їх застосування не перевищує ризики побічних реакцій. Крім того, може запуститися ще більший каскад гормональних змін. Такого висновку дійшли лікарі Mayo Clinic, які досліджували менеджмент масталгії [1].

На основі дослідження літератури нами було проаналізовано ефективність різних методів лікування масталгії (табл. 2).

При зверненні пацієнтки з масталгією слід дотримуватися такого алгоритму дій:

- додаткове обстеження, виключення органічної патології;
- за відсутності клінічних ознак гормональних порушень (збій менструального циклу, різка зміна ваги, випадіння волосся, безсоння) недоцільно досліджувати гормональну панель;

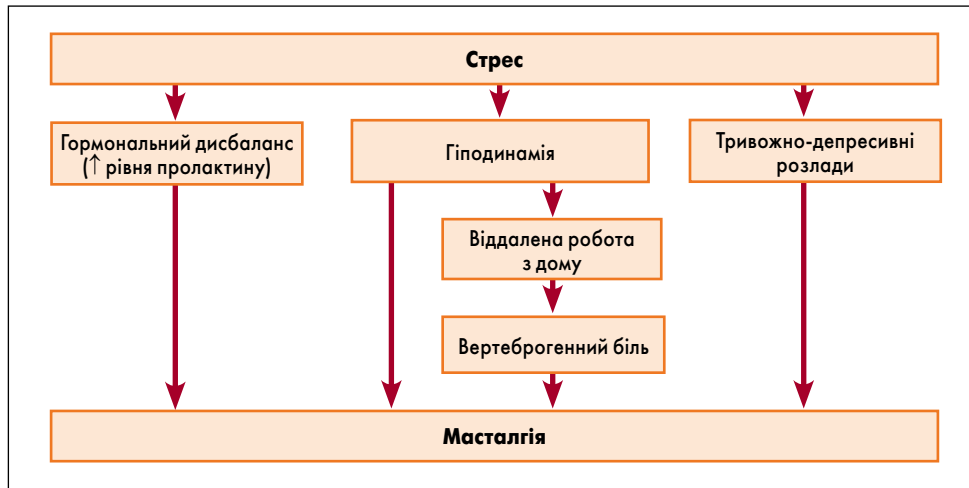


Рис. Зв'язок стресу та масталгії

Таблиця 2. Підходи до лікування масталгії за даними літератури [1, 6, 7, 9, 11]

| Метод  | Ефективність, %  | Короткий опис методу   |
|--|--|--|
| Фізичні методи   | 50-70  | Зміна білизни, вплив тепла, холоду   |
| Релаксація   | 61   | Прослуховування аудіозаписів із прогресивною м'язовою релаксацією  |
| Дієта  | <90  | Дієта зі зниженим вмістом жирів до 20%   |
| Обмеження вживання метилксантину                                       | 0-61   | Обмеження вживання кофеїну протягом 1 року (ніяк не впливає на фіброзно-кістозну мастопатію). Об'єктивно – без змін у тканині грудної залози   |
| Вітаміни (B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> , E), олія примули вечірньої | 0-12   | Не доведено позитивний вплив (результат відповідає контрольній групі)  |
| Vitex agnus-castus   | 81   | Ще досліджується (проведено неконтрольовані малі дослідження)  |
| Нестероїдні протизапальні препарати системно/місцево                   | 81   | Досліджується (проведено неконтрольовані малі дослідження)   |
| Оральні контрацептиви  | 50   | Одним із побічних ефектів є біль у грудях, але у певних випадках корекція рівня естрогенів має позитивний вплив на масталгію   |
| Даназол, гестринон   | 59-92  | Пригнічують секрецію гонадотропінів, запобігають сплеску рівня лютеїнізуючого гормону й інгібують утворення стероїдів у яєчниках. Побічні ефекти виникають у 30% випадків (порушення менструального циклу у 50-80% випадків) |
| Агоністи дофаміну (бромокриптин)                                       | 50-80  | При підвищенні рівня пролактину в 30% випадків наявні побічні ефекти. Інші агоністи досліджуються  |
| Селективні модулятори естрогенних рецепторів (тамоксифен)              | 71-96 – циклічна масталгія, 56 – нециклічна масталгія  | Мають багато побічних ефектів (порівняно з іншими гормональними препаратами побічні ефекти виявлялися рідше)   |
| Агоністи гонадотропін-релізінг-гормона (гозерелін)                     | 100 – у жінок із рецидивуючою масталгією та 56 – у жінок, у яких масталгія була стійкою до попереднього лікування тамоксифеном, даназолом або бромокриптином | Викликають надзвичайно виражене зниження рівнів прогестерону, яєчникових андрогенів і пролактину. Зниження мінеральної щільності трабекулярної кістки досягає 6% протягом 6 міс  |
| Редукційна мамопластика при макромастії                                | Дані відсутні  | Деякі жінки із симптомною макромастією відзначають послаблення болю у грудях, а також дискомфорту у шиї, плечах і спині після редукційної мамопластики   |

- не слід призначати гормональні препарати, за потреби – консультація ендокринолога.

Ефективними можуть бути нефармакологічні засоби терапії, а саме:

- релаксація, прослуховування заспокійливої музики, медитації, перегляд «легких» фільмів;
- спорт, відвідування тренажерного залу, басейну, за неможливості – прогулянки на свіжому повітрі, легка розминка вдома;
- масаж (у тому числі лімфодренажний масаж грудних залоз);
- психотерапія – відвідування психолога, спілкування із друзями та близькими допомагає позбутися «придушених» проблем, знизити рівень стресу, тому важливо не замикатись у собі, оскільки це посилює стрес.

**Отже, біль у грудях у жінок є однією з найчастіших причин звернень до мамолога. Підвищення рівня стресу в умовах воєнного часу має прямий зв'язок із виникненням масталгії. Вкрай рідко масталгія є ознакою раку грудної залози і після обстеження та виключення цієї патології у 90% випадків не потребує спеціального лікування. Гормональна терапія масталгії недоцільна, оскільки ризики побічних ефектів часто перевищують її користь. Ефективними є процедури, направлені на зменшення рівня стресу, чого нелегко досягнути в умовах війни.**

#### Література

- Smith R.L., Pruthi S., Fitzpatrick L.A. Evaluation and Management of Breast Pain. Mayo Clinic Proceedings. 2004. Vol. 79, No. 3. P. 353-372. URL: <https://doi.org/10.4065/79.3.353> (date of access: 10.02.2023).
- Тимочків П.М. Стрес і життя: погляд ендокринолога (до 100-річчя із дня народження Ганса Сельє) // Новини медицини та фармації. 2007. 5 січ. С. 1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3180> (дата звернення: 22.03.2023).
- Factors Effecting Mastalgia / T. Eren et al. Breast Care. 2016. Vol. 11, No. 3. P. 188-193. URL: <https://doi.org/10.1159/000444359> (date of access: 23.04.2023).
- Relation between Mastalgia and Anxiety in a Region with High Frequency of Posttraumatic Stress Disorder / E.M. Yilmaz et al. Journal of Breast Health. 2015. Vol. 11, No. 2. P. 72-75. URL: <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.2363> (date of access: 23.04.2023).
- Katar M.K., Ba er M. Relationship Between Mastalgia And Anxiety-Depression: An Observational Study. Cureus. 2021. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.12734> (date of access: 23.04.2023).
- Effects of sagging breasts and other risk factors associated with mastalgia: a case-control study / B. omçal et al. Scientific Reports. 2021. Vol. 11, No. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82099-2> (date of access: 23.04.2023).
- The Effectiveness of Herbal Medicines on Cyclic Mastalgia: A Systematic Review on Meta-analysis / F. Mirzaee et al. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrica / RBGO Gynecology and Obstetrics. 2022. Vol. 44, No. 10. P. 972-985. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755456> (date of access: 25.04.2023).
- Can mastalgia be another somatic symptom in fibromyalgia syndrome? / M. Sen et al. Clinics. 2015. Vol. 70, No. 11. P. 733-737. URL: [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)03) (date of access: 25.04.2023).
- A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Evening Primrose Oil for Mastalgia Treatment / L.L. Ahmad Adni et al. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. Vol. 18, No. 12. P. 6295. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph18126295> (date of access: 25.04.2023).
- Поняття про стрес. Роль гормонів надниркових залоз під час стресу. StudFiles. URL: <https://studfile.net/preview/9241990/page:17/> (дата звернення: 25.04.2023).
- Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia on premenopausal women with lisuride maleate: a double-blind placebo-controlled randomized study. Fertil Steril. 2001; 75: 718-723.

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

### Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000  
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

### НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200  
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:  
«Видавничий дім «Здоров'я України»,  
04123, м. Київ,  
вул. Світлицького, 35  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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



## ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!

Здоров'я України

## Шановні читачі!

### Оформити передплату на наші видання Ви можете:

- ♦ через редакцію, написавши листа на адресу: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com) або за телефоном +380504107262;
- ♦ через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>;
- ♦ у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина».
- ♦ через регіональні передплатні агентства.

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

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на 1 місяць – 170,00 грн

Вартість передплати на півріччя – 325,00 грн

Вартість передплати на рік – 790,00 грн

### Для редакційної передплати видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:

р/р UA413510050000026006636475400 у АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849;

- ♦ надіслати копію квитанції, що підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати +380504107262.

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)



|              |  |                   |      |  |
|--------------|--|-------------------|------|--|
| ПОВІДОМЛЕННЯ | Отримувач платежу: ТОВ «МАЗЬ»<br>Код ЄДРПОУ [38391849] Пр [UA413510050000026006636475400]<br>Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005<br>Платіжник: П.Л.Б.<br>Поштовий індекс та адреса платіжника | Період            | Сума | Підпис платіжника _____ Дата «___» _____ 20__ р. |
|              | Вид платежу  | Період            | Сума |  |
| Касир        | Передплата на «Медична газета «Здоров'я України», Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія» (передплатний індекс – 89326)  | місяців (2024 р.) |      |  |
| КВИТАНЦІЯ    | Отримувач платежу: ТОВ «МАЗЬ»<br>Код ЄДРПОУ [38391849] Пр [UA413510050000026006636475400]<br>Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005<br>Платіжник: П.Л.Б.<br>Поштовий індекс та адреса платіжника | Період            | Сума | Підпис платіжника _____ Дата «___» _____ 20__ р. |
|              | Вид платежу  | Період            | Сума |  |
| Касир        | Передплата на «Медична газета «Здоров'я України», Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія» (передплатний індекс – 89326)  | місяців (2024 р.) |      |  |

# Папіломавірусна інфекція та легкі цервікальні інтраепітеліальні неоплазії: як уникнути прогресування передракового процесу

За матеріалами конференції



В.О. Потапов

У рамках науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки: від теорії до практики», яка відбулася 18 жовтня, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов у своїй доповіді висвітлив проблему менеджменту пацієнток із папіломавірусною інфекцією з/без легкого ураження епітелію шийки матки.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, папіломавірусна інфекція, цервікальні інтраепітеліальні неоплазії, LSIL, CIN I, рак шийки матки, маркери проліферації p16 та Ki-67, Протефлазид®.

## Папіломавірусна інфекція як причина пухлинної трансформації епітелію шийки матки

Рак шийки матки (РШМ) є однією з найпоширеніших онкологічних патологій у всьому світі. Протягом останнього десятиліття у структурі онкологічної захворюваності серед жінок РШМ посідає друге місце після раку грудної залози і визначається як основна причина смерті українських жінок репродуктивного, а отже, працездатного віку. Відомо, що РШМ передують цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (CIN), які зазвичай викликані папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

Згідно із сучасною класифікацією Bethesda у редакції 2014 року, усі плоскоклітинні ураження епітелію шийки матки поділяються на дві категорії залежно від ступеня ризику розвитку РШМ:

- LSIL (low-grade intraepithelial lesion) – ураження низького ступеня ризику, які включають ПВІ та CIN I;
- HSIL (high-grade intraepithelial lesion) – ураження високого ступеня ризику, які безпосередньо передують інвазивному РШМ, а саме CIN II-III та рак in situ.

Використання класифікації Bethesda дає можливість практикуючому лікарю оцінити ризик малігнізації та визначити методи лікування. При HSIL ризик малігнізації є дуже високим (CIN II – 5%, CIN III – 12%), і таким пацієнткам, безперечно, рекомендоване невідкладне хірургічне лікування.

У пацієнток із LSIL можлива самостійна елімінація вірусу папіломи людини (ВПЛ) та регрес CIN I. Тому до цієї групи хворих, відповідно до рекомендацій Українського національного консенсусу щодо обстеження та лікування жінок після первинного скринінгу шийки матки (2022), пропонується застосовувати тактику динамічного спостереження. Однак динамічне спостереження потребує обов'язкових регулярних візитів жінки до лікаря та проведення необхідних досліджень. Чи є підстави для хвилювання щодо розвитку хвороби при динамічному спостереженні? Це питання завжди дискутувалось, а в умовах війни стало ще більш актуальним. Порухення обов'язкової регулярності візитів до гінеколога, які дозволяють вчасно виявити прогресування передракового процесу та пролікувати жінку, – головна підстава для хвилювання, оскільки лише у трохи більш ніж половини (50-60%) жінок із CIN I спостерігається спонтанний регрес неоплазії. Інша половина (40-50%) протягом двох років потрапляє у статистику ризику: у 32% пацієнток має місце персистенція ВПЛ, у 11-25% – прогресування неоплазії, а в 1% осіб – малігнізація. Саме ці дані та невпевненість у можливості якісного динамічного спостереження стимулюють лікарів замість останнього розглядати варіанти активного лікування LSIL, щоб знизити ризик потрапляння пацієнтки в сумну статистику.

## Активне лікування LSIL

Слід пам'ятати, що безпосередньою причиною розвитку РШМ є інфікування ВПЛ, який передається статевим шляхом (ВООЗ, 2014). Після проникнення в епітелій шийки матки ВПЛ інфікує клітини базального шару, які забезпечують оновлення епітелію (Burd E.M., 2002). Згодом вірус інтегрує свою ДНК у геном епітеліоциту, синтезує онкогенні пептиди, які пригнічують активність клітинних білків-супресорів онкогенезу p53

і pRb, внаслідок чого блокується апоптоз зміненої клітини та втрачається контроль за проліферацією. У результаті запускаються процеси злоякісної трансформації. Тобто розвиток РШМ потрібно розглядати як наслідок інфекційного процесу, викликаного ПВІ. Виходячи із цього елімінація ВПЛ та перешкодження механізмів пухлинної трансформації, викликані вірусом, може бути тактикою активного лікування пацієнток із LSIL та профілактики РШМ замість пасивного вичікування – одужає жінка чи потрапить у групу ризику РШМ.

Пошук засобів, здатних впливати на ВПЛ та механізми пухлинної трансформації епітелію шийки матки, триває в усьому світі. Одним із перспективних напрямів у лікуванні ПВІ та неоплазій є застосування Протефлазиду – лікарського засобу, який належить до противірусних препаратів прямої дії (група АТХ J05AX). Препарат містить унікальний комплекс біофлавоноїдів, який інгібує вірусні ферменти і блокує реплікацію вірусів, зокрема онкогенні типи ВПЛ (Рибалко С.Л., 2010). Крім того, Протефлазид® індукує неспецифічний загальний і місцевий захист організму (синтез ендогенних  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів, секреторного ІgА, лізоциму, С3-компонента комплементу), що додатково сприяє елімінації збудника (Рибалко С.Л., 2007).

Результати сучасних досліджень довели, що застосування лікарського засобу Протефлазид® потенціює відновлення контролю протоонкогенів і генів-супресорів за клітинним поділом епітеліоцитів. Зокрема, активні компоненти препарату зменшують експресію онкогенних пептидів, стимулюють синтез клітинних протипухлинних білків p53 і pRb, що знижує ризик переродження уражених клітин у пухлинні, зменшує проліферативну активність змінених клітин і сприяє регресу неоплазії. Протефлазид® активує каспазу 9 – ключовий фермент у ланцюжку ініціації апоптозу, що загалом сприяє елімінації уражених клітин (Рибалко С.Л., 2010).

Рекомендована схема лікування ВПЛ-асоційованих захворювань із використанням препарату Протефлазид® передбачає одночасне системне (пероральне) та місцеве (інтравагінальне) застосування. Враховуючи, що ВПЛ уражає всю товщу епітелію, доцільним є створення високих концентрацій противірусного препарату в усіх шарах. Інтравагінальне використання Протефлазиду забезпечує його максимальні концентрації в поверхневих шарах епітелію, тоді як при пероральному прийомі активна речовина надходить у базальні шари із кровоносних судин прилеглої тканини та забезпечує максимальні концентрації у глибоких шарах епітелію. Така схема призначення підвищує ефективність терапії на 30% (Камінський В.В., 2015). Курс лікування має тривати 3 міс безперервно, оскільки процес проходження клітини, інфікованої ВПЛ, від базального шару до поверхневого триває протягом саме такого періоду часу (Stanley M.A., 2012).

Рекомендована схема лікування ВПЛ-асоційованих захворювань Протефлазидом:

- Протефлазид® краплі: по 12-15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс безперервно + одночасно
- Протефлазид® супозиторії: по 1 супозиторію 2 рази на добу 14 днів кожного місяця протягом 3 міс.

Доповідач презентував результати власного пілотного порівняльного дослідження (2019) застосування

Протефлазиду та інтерферону при лікуванні LSIL (CIN I, ВПЛ+).

**Елімінація ВПЛ.** При застосуванні Протефлазиду елімінація вірусу відбувалась у 77% випадків; при інтерферонотерапії – лише у 53%, що практично дорівнює популяційній статистиці елімінації вірусу без будь-якого лікування.

**Вплив на процеси онкогенезу.** За допомогою імуногістохімічних досліджень була оцінена динаміка маркерів:

- p16, який значно підвищується при інтеграції ВПЛ у ДНК епітеліоциту, та
- Ki-67, який відображає активність проліферативного процесу.

При застосуванні Протефлазиду рівень p16 знизився на 43%, а Ki-67 – на 50%; при лікуванні інтерфероном ці показники становили 30,0 і 33,5% відповідно (рисунк). Отримані дані свідчать, що Протефлазид® ефективніше пригнічує онкотрансформацію та проліферацію клітин епітелію шийки матки, індувану ВПЛ.

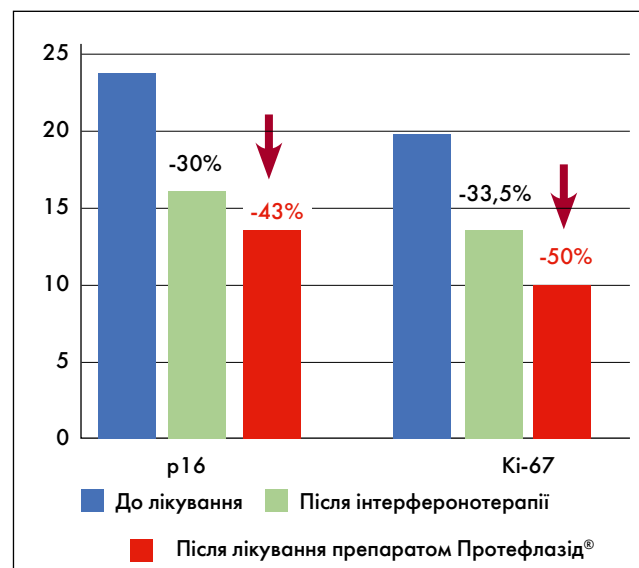


Рис. Динаміка експресії маркерів проліферації та онкогенної трансформації p16 та Ki-67 (Потапов В.О., 2019)

Ефект Протефлазиду у сприянні елімінації ВПЛ та запобіганні процесам онкогенезу при ВПЛ-асоційованих захворюваннях зумовлений як прямою противірусною дією препарату, так і його здатністю модулювати клітинний протипухлинний захист (Потапов В.О., 2019).

Таким чином, РШМ є вкрай небезпечним захворюванням, але його розвитку можна запобігти за допомогою вакцинації, регулярних скринінгових оглядів та вчасного лікування передракових станів. При ПВІ та цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях легкого ступеня для уникнення прогресування передракового процесу доцільно розглядати тактику активного лікування замість динамічного спостереження. Застосування противірусного препарату Протефлазид® є етіопатогенетично обґрунтованим підходом до лікування LSIL, оскільки дозволяє вплинути на етіологічний фактор захворювання та механізми пухлинної трансформації епітелію шийки матки.

Підготувала Анна Сочнева

# Роль психологічної підтримки у комплексному лікуванні онкологічних захворювань

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає онкологічні захворювання як одну з провідних причин смерті у світі. У деяких публікаціях онкологічні захворювання трактують як екстремальні та кризові ситуації, оскільки ці хвороби виникають раптово, несуть загрозу життю, при них неможливо контролювати ситуацію, майбутнє стає невизначеним, а звична картина світу руйнується. Адекватним вирішенням екстремальних і кризових ситуацій є поступове відновлення психічного балансу, і саме тому психологічна підтримка пацієнтів онкологічного профілю є дуже важливою складовою комплексного лікування онкологічного захворювання. Лікар-гематолог та онколог, медичний психолог Євген Вікторович Куцєвий із понад 20-річним досвідом роботи з пацієнтами онкологічного профілю розповів нашій редакції про вплив психологічної підтримки на результати лікування.

— Виявлення онкологічного захворювання — це психологічна ситуація, яка може мати риси екстремального стану. Але я був би обережний у визначеннях понять. Насамперед «психологічний баланс» — доволі складний для інтерпретації термін. І якщо припустити, що такий баланс може існувати, то чи був він у людини до виявлення раку? І де критерій його відновлення? Я говорив би про те, що різка зміна життєвих обставин (насправді йдеться про загрозу існування) вимагає колосальних моральних (і не тільки) ресурсів для адаптації. В останні десятиліття в нашу медицину повертається тенденція лікувати людину, а не хворобу, про що говорили ще античні лікарі. І тут з'являється можливість побачити інші процеси у пацієнта, крім зміни розміру пухлини під час хіміотерапії. Це дуже важливо. Психологічний стан пацієнта (цим терміном називатимемо осіб обох статей) дуже впливає на лікування, не кажучи вже, що помічати емоції людини в такій складній ситуації є проявом людяності.

Але все ж таки певні визначення я хотів би дати. Вважаю це важливим для розуміння того, про що взагалі іде мова. Під психологічною допомогою маю на увазі допомогу практичного психолога (бо є ще теоретична психологія), тобто психотерапевта, який певними методами (гештальт-терапії, когнітивно-поведінкової терапії тощо) може допомогти конкретній людині впоратися з якимись психологічними труднощами.

Психіатр — це спеціаліст у сфері психіатрії. Психіатрія — окрема галузь медицини, яка, до речі, активно використовує різні методи психотерапії. Думаю, можна сказати, що методи психіатрії потрібні при глибоких тяжких змінах психіки людини. У цих випадках користуються термінами «хвороба» та «лікування». Вважаю, що головна відмінність психологічної допомоги — не спиратися на категорію «ненормальність». Тут основне слово «допомога»: не вказувати «правильні» рішення, а допомогти клієнту знайти ті, що будуть доцільні саме для нього. Я не вживаю тут слово «пацієнт».

**?** Євгене Вікторовичу, розкажіть, будь ласка, як ви вирішили змінити практику онкогематолога на нову для себе сферу медичної науки — психологію?

— Вважаю, що всі роки роботи лікарем я фактично працював психологом, не дуже усвідомлюючи це. Лікар — особлива сфера діяльності, а онколог, гематолог — тим більше. Процес лікування і спостереження за пацієнтом інколи триває роками, разом із пацієнтами ми проживаємо частину їхнього життя, яка також стає частиною нашого життя. На стан пацієнта та його родини, звичайно, дуже впливає те, що таке захворювання може призвести до смерті, розуміння цього багато змінює в людині. Я був чутливий до цього. Інтуїтивно щось робив, не маючи глибоких знань. Згодом деякі мої пацієнти згадували важливість саме психологічної підтримки. Це надихало. На жаль, у нашій системі медичної освіти приділялося дуже мало уваги психологічним аспектам медицини, а практиці спілкування з пацієнтами в медичних вузах нещодавно ще не вчили. Сподіваюсь, це зміниться. У західній медицині це велика частина роботи системи охорони здоров'я. Це корисно і медикам, бо проблема професійного вигорання в онкології дуже актуальна.

Психологія мені подобалася ще до того, як дізнався про існування такої науки. Ще у школі виявляв інтерес до того, як працює мозок. Це вплинуло на мій шлях у медицину. Після закінчення університету став онкологом-гематологом, але цікавився науково-популярними роботами з психології. Після знайомства з майбутньою дружиною, досвідченим психологом, я зазирнув у світ справжньої професійної психології і був у захваті від нього. Почав вивчати психологію, не маючи жодного наміру змінювати професію. На той час я працював завідувачем відділення трансплантації кісткового мозку, було багато драйву, плани. Але згодом став відчувати, що саме психологічний контакт у роботі з пацієнтами подобається найбільше. Мені є чим пишатися в кар'єрі

онколога-гематолога, маю певний досвід, активно продовжую консультивати пацієнтів. Але вже декілька років я працюю психотерапевтом, і зараз ця частина мого життя стає більш вагомим. Майже 25-річний досвід роботи з пацієнтами дуже у цьому допомагає.

**?** Чому ж так важлива психологічна підтримка пацієнтів онкологічного профілю? Чи можуть таку підтримку забезпечити члени сім'ї або друзі?

— Психологічна підтримка взагалі життєво важлива всім у складні моменти життя. А діагноз «рак», необхідність операції, опромінення, хіміотерапії — це найскладніші виклики. Важко уявити людину, яку не приголомшить факт діагностики злоякісного новоутворення. Світ змінюється в один момент... Але тут важливо не розгубитися, а діяти. Сучасна медицина дозволяє більшості пацієнтів одужати або значно продовжити повноцінне життя. Важливо не втратити час. На жаль, згадую непоодинокі випадки зі своєї практики, коли пацієнти були розгублені, налякані, не мали поруч людини, яка могла б підтримати. І ці пацієнти вчасно не зверталися за лікуванням, був втрачений важливий час. Інколи це мало фатальні наслідки. Від першої розмови з пацієнтами залежить дуже багато. Під час цієї розмови формується (чи ні) тандем «лікар — пацієнт». Обговорення наслідків лікування, ускладнень, навіть просто плану життя під час лікування займає більшу частину першої консультації. А це фактично робота психолога. На таку розмову як лікар інколи я витрачав більше двох годин. Але потім виникають нові складнощі, нові питання, потреба в підтримці зберігається. Лікування раку — це не статична психологічна ситуація. Лікарі просто фізично не можуть приділяти стільки уваги психологічному стану пацієнта. Окрім того, ці ролі — лікаря і психолога — мають бути розподілені між різними людьми.

Друзі чи родина дати підтримку, звичайно, можуть. Часто я це бачив, і це здається очевидним, на те ж вони рідні чи друзі, щоб бути поруч у складні моменти. Жоден психолог не замінить близьку, рідну людину. Але, чесно кажучи, рідним і друзям теж важко, можливо, навіть страшно — мова йде про безпеку для близької людини. При цьому на близьких лягає чимало обов'язків, які раніше в родині виконував хворий. Родичам теж потрібна підтримка. У нас родичі змушені допомагати в організації лікування. Це складно. До того ж є теми, які пацієнт не може обговорювати в родині навіть при дуже доброму порозумінні. Тому ідеальною є ситуація, коли допомогу, підтримку можна отримати з різних джерел: від родичів, друзів, психолога, пацієнтських спільнот.

Крім того, існують різні сімейні стосунки, різні способи дружити. У критичний момент може не знайтися підтримки в родині. Навпаки — хтось починає перетягувати ковдру на себе, бо перестає бути у центрі уваги. Я бачив сумні приклади, коли пацієнти під час ускладнень лікування самі змушені були піклуватися про дорослих членів своєї сім'ї, які перебували поруч для того, щоб допомагати. І чув чимало історій, як друзі зникали з обр'ю, почувши від пацієнтів про їхній невтішний діагноз. Не берусь оцінювати і тим більше засуджувати. Але, вочевидь, у цій ситуації допомогу треба шукати десь-інде.

Головна особливість допомоги, яку надає психолог, — це можливість спиратися на знання про психологічні процеси людини. Психолог має певні інструменти для роботи з цими проблемами. Уважно вислухати людину, не оцінюючи, не приміряючи до неї шаблони, не намагатися дати поради, як «краще» — це вміння, яке треба опанувати. Фахівець при цьому не пов'язаний із пацієнтом спільним минулим, що дозволяє тримати корисну для обох дистанцію, підтримуючи при цьому близькість.

Важливо зазначити, що психологічна підтримка — це не лікування психічних розладів! Інколи складність і глибина порушень у сфері психіки вимагають психіатричної, тобто



Є.В. Куцєвий

медичної, допомоги. Але за кар'єру лікаря я стикався з такими ситуаціями, може, три-чотири рази. Імпонує ідея, що психолог не має оперувати категоріями норми чи патології. Психотерапія не має на меті від чогосьвилікувати. Вона має допомогти опанувати менеджмент власного життя.

**?** Чим відрізняються терміни «психотерапія» і «консультація»?

— На мою думку, психотерапія дозволяє розширити усвідомлення людиною того, як вона обирає жити, свою відповідальність за власне життя, сприяє кращому розумінню своїх справжніх відчуттів і потреб. Життя минає, але наче щось не те відбувається. Як жити далі? Тут якраз може допомогти психотерапія. Під час неї можна чимало зрозуміти про себе, про власні способи проживати ті чи інші ситуації. Але психотерапія — це тривалий процес, часто він супроводжується кризами, важкими переживаннями. Терапевт і клієнт рухаються обережно.

Коли пацієнт стикається з діагнозом «рак», це про те, що життя може швидко скінчитися. Вам кажуть, що шанс одужати, наприклад, 60%. Це означає, що 40% становить ризик смерті. Багато речей із повсякденного життя втрачають сенс. Всі плани на майбутнє на певний час стають міражем. А якщо ці плани і були тим самим сенсом життя, то це і про його втрату. З іншого боку, лікування — це щось абсолютно невідоме. Ця невідомість викликає велику розгубленість, страх, який паралізує у той момент, коли треба рішуче діяти. Тому тут не до занурення у глибини психіки. Це може тільки погіршити стан пацієнта. Консультація — це обговорення конкретних проблем, надання корисних порад, відповідь на запитання, що турбують найбільше, чітких, ясних, іноді схожих на інструкції.

**?** Чи всім онкопацієнтам необхідна психологічна підтримка?

— Впевнений, що професійна психологічна допомога в такій ситуації була б корисною будь-кому, але необхідною — не всім. Допомога потрібна тоді, коли є відчуття, що ви самотійно не впораєтесь. Тут кожен може вирішити тільки сам. Все, що можна зробити — проінформувати пацієнтів про можливість отримати не тільки протипухлинну терапію, а й психологічну допомогу. Пояснити, як це працює. Чимало пацієнтів кажуть, що вони самі можуть впоратися.

Є головна теза психотерапії (тепер у суспільстві це значно краще розуміють і ставовно медичної допомоги загалом): без бажання людини, без її дозволу не можна щодо неї нічого робити, за винятком критичних станів. Але серед пацієнтів, кому робота із психологом дійсно була б важливою, чимало тих, для кого в принципі отримувати допомогу, а тим більше про неї когось просити — це щось дуже складне, інколи неможливе. Допомога може асоціюватися з приниженням. Це вибір пацієнта, що він може прийняти. Також існує страх роботи із психологом, у тому числі і з боку родичів, мовляв, як це так, чужий буде порпатися у душі близької людини?!

**?** Наскільки доступною є психологічна допомога в Україні?

— Питання доступності та якості психологічної допомоги пацієнтам із серйозними хронічними захворюваннями доволі актуальне. У багатьох онкологічних медичних закладах України психологи або відсутні, або їх так мало, що реальна робота в потрібному обсязі просто фізично неможлива. На щастя, в останні роки ситуація покращується. З'являються навіть відділення онкопсихології. Хочу прокоментувати, що онкопсихологія — це доволі умовне виділення напрямку. Онкопсихолог — це в першу чергу практичний психолог із достатньою кваліфікацією, досвідом, а вже потім з додатковими знаннями та досвідом роботи у сфері онкології. Це справді складний розділ психології: напруження емоцій, постійна присутність смерті у фокусі — велике навантаження.

Як альтернатива — можна звернутися по допомогу до приватного психолога. В Україні чимало висококваліфікованих фахівців. Але це додаткові витрати, а лікування раку і так досить чутливе для бюджету родини. Є фонди, які можуть надати безкоштовні психологічні консультації. Є психологи, які беруть одного-двох клієнтів на благодійній основі. Минулого року я почав проводити одну безкоштовну годинну консультацію всім хворим на рак. Це не формат психотерапії, але такі стрес-консультації, за відгуками пацієнтів, дуже допомагають зорієнтуватися на початку, послабити страх, впоратися з панікою. Звичайно, пацієнти задають чимало запитань про побічні ефекти лікування, про обмеження життя. Ця тема огорнута багатьма шкідливими міфами. Навіть просто розвіяти ці «жахи» дуже корисно.

**Чи можна говорити про смерть із людиною, яка лікується від онкологічного захворювання? Чи приймають пацієнти думку про неминучість смерті?**

— Про сприйняття неминучості смерті я не знаю. Судячи з того, як чимало людей кардинально змінили своє життя після одужання, впевнений: так, це інколи відбувається. Це дійсно велика криза — наблизитися до смерті. Але переживання та усвідомлення цієї кризи може кардинально змінити відчуття цінності життя.

Питання, чи говорити з пацієнтами про смерть, одне з ключових в історії онкології. Про це написано чимало. Так, говорити треба. Принципове значення має те, що саме говорити, коли, в якій формі і з якою метою. Лікар-онколог або психолог в онкоклініці — це точно не ті люди, які мають розширювати свідомість пацієнта. Їх професійний і моральний обов'язок — допомогти хворому, у тому числі витримати психологічне навантаження, а не збільшувати його. Важливо бути чутливим, уважним до пацієнта і самому не боятися говорити про смерть. Треба починати з того, що пацієнт обов'язково має знати свій діагноз. Усі ці інтриги «давайте їй/йому не скажемо, він не витримає» — це, по-перше, протизаконно, по-друге (тому це і протизаконно), ніхто не має права щось вирішувати за дїздатну дорослу людину без її згоди. Діагноз «рак» дуже впливає на плани на найближче життя. Я ширю вірю, що близькі таким чином хочуть подбати про хворих. Коли я пояснював, чому важливо чесно повідомляти діагноз, у більшості випадків родичі сприймали це з розумінням. Але бажано, щоб розмови на тему смерті проводив той, хто вміє це робити професійно, — лікар і/або психолог. Краще, щоб це відбувалося в присутності родичів.

Що стосується саме пацієнтів, то чесно обговорення діагнозу, шансу одужання дає їм підґрунтя думати про питання смерті, пережити це, радитися з близькими, не залишатися із цим наодинці. Бо для багатьох людей ця тема фактично є табу, а так психолог чи лікар що тему «легалізують». Можна обережно поцікавитися, яку інформацію пацієнт готовий і хоче отримати. Різні пацієнти потребують різного обсягу і деталізації інформації. Ми далеко не з усіма палативними пацієнтами розмовляли конкретно про смерть. Але «легалізація» теми смерті дуже важлива, вона дає пацієнтам шанс обговорити це детальніше іншим разом, коли вони наважаться, будуть готові.

**Чи правда, що існує п'ять стадій прийняття неминучого?**

— Давайте уточнимо, що ми називаємо неминучим. Діагноз «рак» — це справді можливість померти. Але в розмовах із пацієнтом важливо підкреслити, що більша частина хворих на сучасному рівні розвитку медицини може бути вилікувана! Якщо ми кажемо про реакцію пацієнта на встановлення діагнозу «рак», то так, це факт, із яким складно відразу змиритися. У пацієнтів ця подія викликає багато психологічних процесів. Дійсно, існує таке «стадійовання», але, як і будь-яка класифікація, воно досить умовне. Може мінятися послідовність, пацієнт може і не пройти всі вказані етапи. Важливо знати, що у пацієнта може бути гнів на весь білий світ або заперечення діагнозу. Інколи я був третім або четвертим консультантом-онкологом, який підтверджував той самий діагноз. І пацієнт міг піти далі. Інколи вдавалося допомогти визнати, що це сталося, і нарешті розпочати лікування.

**Чи працюєте ви із членами сім'ї онкопацієнтів? Є у цьому потреба?**

— Коли я працював у відділенні трансплантації, розмови з родичами займали не менше часу, ніж із пацієнтами. Я чув чимало відгуків, що це було дуже важливо. Інколи ці розмови починалися за моєї ініціативи. Але звернення до мене як до психолога родичів тих, хто хворіє на рак, поодинокі. Хоча впевнений, що багатьом ця робота могла б бути корисною. На жаль, у нас у країні скористатися послугами психотерапевта, отримати консультацію психолога вважають доцільним далеко не всі. Заважає страх, що таке звернення свідчить про психічну ненормальність. А така робота буває дуже корисною для стосунків у родині, де є онкопацієнт.

**Розкажіть докладніше про питання, які зазвичай обговорюєте з пацієнтами. Що ще їх турбує?**

— Часто пацієнтам навіть складно щось запитати. Вони так і кажуть: зі мною це вперше, я не знаю, що спитати. На початку бесіди важливо викликати хоч невелику довіру, допомогти бути щирим, і питання потроху з'являються. Фактично всі питають, що можна їсти. І радіють, коли чують, що можна і далі смакувати улюблену піцу чи випити келих вина на день народження доньки.

Спочатку я розповідаю, що взагалі відбувається під час лікування: які етапи, як саме воно відбувається, через які проміжки часу, про те, що є початок і закінчення, і це не на все життя. Це допомагає вже якось уявляти розвиток подій. Людина переміщує увагу з незрозумілого страхіття в майбутньому на планування сьогодення.

Дуже турбує зовнішній вигляд, випадіння волосся. Це питання не тільки привабливості для інших людей. І неправда, що чоловіки до цього байдужі, просто їм складніше про це сказати. Зміна зовнішності наче відокремлює пацієнтів від світу здорових людей: є ми, онкохворі, і є вони, здорові. Зараз ставлення в суспільстві до цього питання змінюється. Одна пацієнтська організація проводить чудові акції з гоління волосся перед хіміотерапією: збираються інші пацієнти, фотограф робить дуже гарні знімки. Комуś це може допомогти. І поширення цих фото також дуже важливе. Це ще один меседж — ти не один.

Чимало питань, які походять із міфів: чи можна їсти м'ясо або солодощі? чи можна готувати на газу? або чи можна бувати на сонці, плавати в річці (Відповідь — так, можна).

Одна з найважливіших тем — ускладнення лікування. Інколи страх ускладнень заважає вирішити почати лікування (хіміотерапію). Тут важливо обговорити конкретні побічні ефекти: що справді може статися, як це переживають пацієнти, наскільки це може погіршити стан, чи можна із цим щось зробити. Слід також проінформувати, що ускладнення розвиваються не обов'язково, а якщо виникають, то лікарі знають, як допомогти, що будь-яка схема лікування була перевірена щодо її безпеки, а не тільки ефективності.

З пацієнтами, які вже проходять лікування, ми говоримо про те, як і де отримати допомогу в повсякденному житті: хто допоможе купити ліки, коли погано, кого просити, щоб відвезли на аналізи чи до лікаря, з ким залишити дітей, коли треба в лікарню. Про те, що це може бути соромно — просити, що страшно отримати відмову чи потім бути винним за допомогу.

Одне із частих питань — про компетентність лікарів, про те, де краще лікуватися, про що можна спитати лікаря. Чи призначить лікар правильне лікування? Які гарантії одужання? Це складно. Планую написати у своєму інстаграмі серію коротких публікацій для пацієнтів, як спілкуватися з лікарем. Зауважу, що психолог категорично не повинен коментувати дії лікаря в розмові з пацієнтом.

Чимало пацієнтів бентежить, як поговорити про своє захворювання з рідними, особливо з дітьми. Звичайно, в родині у всіх різні ситуації. Ми разом обговорюємо, що саме і з якою метою пацієнт хотів би розповісти, що отримати в результаті розмови, хто в родині чи серед друзів може бути «опорною» фігурою.

Одне з поширених питань — чи заразний рак, чи передається він спадково? Чи небезпечно для оточуючих, що я отримую опромінення або хіміотерапію? (Відповідь — ні).

Чимало питань на початку можуть і не виникнути (або вони є, та їх важко ставити) або не спасти на думку. Тому я просто інформую пацієнтів щодо певних аспектів, знання яких згодом може стати у нагоді. Наприклад, як поговорити з лікарем про план лікування, про оцінку його ефективності; що треба заздалегідь обговорити із сімейним лікарем можливість його участі в лікуванні, коли пацієнт перебуватиме вдома. Розповідь про те, що протягом хіміотерапії, особливо на фоні зниження рівня лейкоцитів, під час сексу бажано використовувати подвійні методи контрацепції, може викликати помітне здивування («а що, можна?»). На жаль, я чув висловлювання на кшталт «Що це вони радіють/закохуються/манікюр роблять? У них же рак!». Так, життя триває, кожна мить його цінна. Підтримати бажання бути щасливим попри рак, не чекаючи закінчення лікування або одужання, — важлива частина психологічної допомоги. Прочитую відомого психотерапевта Еріка Берна, коли він говорив про психологічну допомогу онкохворим: «Що ми можемо зробити для вас сьогодні?». Але саме спитати. Не пхати в людину щастя силою!

Сотні разів спостерігав: під час бесіди про захворювання пацієнт починає плакати. Типова реакція близьких (інколи і лікарів): та чого ти плачеш! Все буде добре! І пацієнтам стає ніяково, що вони надмірно розчулилися, «слабкі», «не такі, як треба». І надалі з цим страхом, тривогою вже соромно з'явитися. При такій реакції оточуючих безпечніше все ховати в собі. Але тоді виникає сильне відчуття самотності. Важко, страшно — і ти при цьому один. Є чимало любителів так званого позитивного мислення у житті, це проникає і в онкологію. Як правило, це просто намагання наче відрізати так звані погані емоції (а поганих емоцій не буває). Начебто якщо ми думаємо позитивно, то так себе і почуваємо. Тільки виникнення емоцій не контролюється логікою, процесами

мислення. І болючі емоції важливо переживати — дуже небезпечно намагатися приховати їх від себе.

Причина такої реакції на сльози — це неусвідомлений страх оточуючих через ситуацію, де йдеться про загрозу смерті. Їм важко витримати страждання близької людини, тому намагаються прояви цих страждань зменшити. На жаль, деякі лікарі теж вважають, що пацієнт має тільки посміхатися. Корисним для пацієнта у цьому випадку було б підтвердити, що ви розумієте, як йому важко, додати, що ви поруч, або просто мовчки простягнути коробку із серветками, коли бачите, що сльози підступають. Ця проста дія інколи має магічний ефект! Ще важливо розпитати, що саме викликало сльози. Про це варто поговорити, розмова про причину зменшує напруження. Після того як пацієнт зміг відкрити вам свої страхи, біль і був підтриманий, а не знецінений, можна зробити наступний крок — так би мовити, підсвітити якісь факти, які можуть додати впевненості: успіхи лікування, наприклад, або закінчення діагностики та початок очікуваного лікування. Слід допомогти пацієнту змінити фокус, а не заперечувати страждання. Це допомагає підтримати той самий баланс.

Взагалі, пацієнтам дуже важливо, щоб їхні тривоги були почуті й не знецінені. Якщо сказати пацієнтам, що їхня тривога, розгубленість, бажання плакати є абсолютно нормальною реакцією на стрес, це дозволяє їм потрохи повертати собі свою «нормальність». У багатьох ще є ідея, що рак — це покарання за щось. Досить важко сприйняти, що виникнення раку не має якогось сенсу. Але пошуки «провини», через яку все сталося, — некорисний та дуже емоційно виснажливий процес.

**Як вплинула війна на онкопацієнтів?**

— Було дуже важко, особливо в перші тижні війни, коли більшість із нас були розгублені. До персональної бід онкопацієнтів додалася загальна. Мало було рятуватися від обстрілів, ще треба було якось продовжувати лікування — шукати ліки, медичний персонал. Але я пишаюсь, у тому числі, тим, як відреагувала українська медична спільнота. Були створені чат-боти для пацієнтів, у тому числі з онкологічними хворобами, у яких лікарі давали поради, консультували, шукали вихід із, здавалося б, безвихідних ситуацій. Чимало пацієнтів змогли продовжити лікування за кордоном. І це була реальна практична підтримка, у тому числі і психологічна. Але, на жаль, більшість онкохворих продовжують лікування в умовах, коли зберігається небезпека, а доступність медичної допомоги зменшилася. Деякі пацієнти зараз, особливо самотні, старшого віку, часто у розпачі. Я чув від декого, що, мовляв, навіщо мені лікуватися, увагу на себе тягнути, мені не гірше за багатьох. Таким хворим складно інколи просто доїхати або навіть зателефонувати до лікаря. А це люди, які теж можуть загинути, якщо не матимуть можливості лікуватися. Важливо не загубити їх із поля зору, запропонувати допомогу, бо вони можуть не наважитися самі її просити.

**Чи існує в Україні особливе ставлення до раку як до смертного вироку? Яка відмінність у цьому плані між Україною та країнами Європи і США?**

— Україна — це країна з тоталітарним минулим. Це впливає і на ставлення у суспільстві до багатьох питань, у тому числі й до медицини. У якійсь іншій країні Європи важко навіть уявити розмови про те, чи повідомляти пацієнту про діагноз. Повага до особистості, до тіла пацієнта, терпимість до інакшості, у тому числі до людей із інвалідністю, — це те, у чому не була зацікавлена комуністична влада, і це наша спадщина, на жаль. Тема онкозахворювань багатьох людей лякає, від цього хочеться відсторонитися, не бачити і не чути. Але цей шлях пройшли багато суспільств, які тепер стали більш толерантними, а соціальна підтримка у них — потужнішою. У зміні ставлення суспільства до осіб з онкозахворюваннями може допомогти просвітницька діяльність. Щоб онкопацієнти перестали бути особливою групою, а залишалися просто частиною суспільства, людьми, які зараз мають тяжкі хвороби і потребують нашої допомоги.

Також мало повідомляється про сучасні досягнення онкології, про більш ефективні і значно менш токсичні методи лікування. Чимало лікарів неонкологічних спеціальностей бувають здивовані тим, що зараз можна вилікувати більшість хворих на рак, що вже казати про пересічних громадян.

Ще один фактор впливає на сприйняття проблеми раку — фінансовий. Лікування раку в країнах із низьким рівнем доходів, до яких належимо і ми, це частіше за все фінансова криза. Пошук грошей на лікування — додатковий фактор виникнення стресу. На щастя, останніми роками ситуація з доступністю якісної медичної допомоги змінюється на краще. Змінюється і суспільство. Уже стає нормою говорити не про лікування будь-якою ціною, а про важливість якості життя пацієнтів. Покращуються умови їх лікування, розвивається хоспісна медицина. Це все, на мою думку, є ознаками поваги суспільства до тих, кому зараз найважче.

Підготувала Анна Хиць

М.В. Майоров, КНП «Міська поліклініка № 5» Харківської міської ради

# Результати новітніх досліджень у галузі здоров'я жінки та плода, які привернули увагу практикуючого лікаря\*



М.В. Майоров

Сьогодні — це час неосяжного накопичення наукової інформації, частина якої докорінно змінює усталені роками уявлення про «загальновідомі істини». Представляємо до вашої уваги дані нещодавніх досліджень у галузі акушерства та гінекології, що, зокрема, стосуються змін у тактиці ведення вагітності й післяпологового періоду у пацієнток з екстрагенітальною патологією, переконань лікарів різних спеціалізацій щодо механізмів дії контрацепції, а також сучасних консервативних методів лікування нетримання сечі у жінок.

**Ключові слова:** хронічна артеріальна гіпертензія вагітних, ішемічна хвороба серця, азитроміцин, довгі менструальні цикли, системне запалення, контрацепція, нетримання сечі.

## Лікування нетяжкої хронічної артеріальної гіпертензії у вагітних

У нещодавньому дослідженні А.Т. Tita et al. (2022) встановили, що вагітним із хронічною артеріальною гіпертензією (АГ) легкого ступеня (із відомим або вперше встановленим діагнозом АГ при рівні систолічного артеріального тиску [АТ]  $\geq 140$  мм рт. ст., або діастолічного АТ  $\geq 90$  мм рт. ст., або при підвищених рівнях обох цих показників — принаймні два епізоди з інтервалом щонайменше 4 год у терміні  $< 20$  тиж гестації) рекомендовано антигіпертензивне лікування (Ib) [1]. Причому раніше вважалося, що антигіпертензивна терапія показана вагітним лише за наявності у них тяжкої хронічної АГ (АТ  $\geq 160/110$  мм рт. ст.) з урахуванням фактора безпечності для плода та відсутності доведеної користі для матері.

У цьому дослідженні, яке отримало назву Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP), понад 2,4 тис. вагітних із нетяжкою хронічною АГ (АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) були випадковим чином розподілені на групи активно (початок/продовження антигіпертензивної терапії для підтримки рівня АТ  $< 140/90$  мм рт. ст.) або традиційного (антигіпертензивна терапія лише при рівні АТ  $\geq 160/105$  мм рт. ст.) лікування. Відповідно до отриманих результатів, активне лікування приводило до зниження загальної частоти несприятливих наслідків вагітності на 18%, включаючи преєклампсію з тяжким перебігом (23,3% проти 29,1%) і передчасні пологи у терміні  $< 35$  тиж за медичними показаннями (12,2% проти 16,7%), без негативних наслідків для плода.

На основі цього дослідження було зроблено висновок, що вагітним із хронічною АГ рекомендовано антигіпертензивне лікування для підтримання АТ  $< 140/90$  мм рт. ст. з огляду на покращення короткочасних та відстрочених наслідків для плода. Перевагу слід віддавати лобеталолу або ніфедипіну пролонгованої дії.

## Зв'язок між гіпертензивними розладами у вагітних та виникненням серцево-судинних захворювань у післяпологовому періоді

Незважаючи на доведений зв'язок між гіпертензивними розладами у вагітних (ГРВ) і розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ), оптимальна стратегія післяпологового скринінгу останніх залишається незрозумілою, частково — через відсутність даних про те, яка конкретно кардіоваскулярна нозологія має найвищий профіль ризику після пологів. С.М. Askerman-Banks et al. (2023) мали на меті окреслити наслідки шести різних ССЗ у перші 24 міс після пологів у пацієнток із ГРВ порівняно із жінками без ГРВ [2].

Поздовжнє популяційне дослідження включало понад 120 тис. жінок, пологи у яких відбулися протягом 2007-2019 років. ГРВ та ССЗ (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця [ІХС], аритмія/зупинка серця, кардіоміопатія, цереброваскулярне захворювання/інсульт та хронічна АГ) були ідентифіковані за кодами МКХ-10. Серед досліджуваних вагітних кумулятивний ризик нових ССЗ протягом 24 міс після пологів становив 0,2% для серцевої недостатності, ІХС та аритмії/

зупинки серця; 0,3% — для кардіоміопатії; 0,7% — для цереброваскулярних захворювань/інсульту і 2,1% — для АГ. Пацієнтки із ГРВ мали підвищений ризик виникнення АГ, серцевої недостатності, цереброваскулярних захворювань і кардіоміопатії протягом перших 24 міс після пологів порівняно із жінками без ГРВ. При цьому не було зафіксовано зв'язку з ІХС або аритмією/зупинкою серця.

Автори дійшли висновку, що у пацієнток із ГРВ спостерігається значно вищий ризик розвитку хронічної АГ, серцевої недостатності, цереброваскулярних захворювань і кардіоміопатії протягом 24 міс після пологів. Потрібні майбутні дослідження в інших популяціях, щоб зрозуміти, як адаптувати післяпологовий скринінг ССЗ для їх профілактики, вчасного виявлення та призначення необхідного лікування.

## Несприятливі результати вагітності та віддалений ризик ішемічної хвороби серця у матерів

У національному шведському когортному дослідженні вивчали зв'язок між п'ятьма основними несприятливими результатами вагітності та віддаленими ризиками ІХС у матерів [3]. Було проаналізовано дані про перші пологи понад 2 млн жінок, які народили у Швеції протягом 1973-2015 років. За основний кінцевий результат було прийнято захворюваність на ІХС протягом періоду від дати пологів до 2018 року. Для розрахунку коефіцієнтів ризику ІХС, пов'язаної з передчасними пологами, малою для гестаційного віку вагою при народженні, преєклампсією, іншими гіпертензивними розладами вагітності та гестаційним діабетом, була використана регресія Кокса з поправкою на інші несприятливі результати вагітності та фактори ризику матері.

За 53,6 млн людино-років спостереження ІХС діагностовано у 83 881 (3,8%) жінки. Усі п'ять несприятливих наслідків вагітності були незалежно пов'язані з підвищеним ризиком ІХС. Через 10 років після пологів скориговані коефіцієнти ризику ІХС, пов'язаної зі специфічними несприятливими наслідками вагітності, становили: 2,09 (95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,77-2,46) для інших гіпертензивних розладів вагітності; 1,72 (95% ДІ: 1,55-1,90) — для передчасних пологів; 1,54 (95% ДІ: 1,37-1,72) — для преєклампсії; 1,30 (95% ДІ: 1,09-1,56) — для гестаційного діабету; 1,10 (95% ДІ: 1,00-1,21) — для малої відповідно гестаційному віку ваги при народженні.

Коефіцієнти ризику залишалися значно підвищеними навіть через 30-46 років після пологів і становили: 1,47 (95% ДІ: 1,30-1,66) для інших гіпертензивних розладів вагітності; 1,40 (95% ДІ: 1,29-1,51) — для гестаційного діабету; 1,32 (95% ДІ: 1,28-1,36) — для преєклампсії; 1,23 (95% ДІ: 1,19-1,27) — для передчасних пологів і 1,16 (95% ДІ: 1,13-1,19) — для малої для гестаційного віку ваги при народженні. Ці результати лише частково ( $< 45\%$ ) пояснювалися спільними сімейними (генетичними або екологічними) факторами. У жінок, які зазнали кількох несприятливих наслідків вагітності, відзначалося подальше підвищення ризику: у період  $< 10$  років після пологів скориговані коефіцієнти

ризиком, пов'язані з 1, 2 або  $\geq 3$  несприятливими наслідками вагітності, становили 1,29 (95% ДІ: 1,19-1,39), 1,80 (95% ДІ: 1,59-2,03) та 2,26 (95% ДІ: 1,89-2,70) відповідно.

Отже, у цій великій когорті жінок, які перенесли будь-який із п'яти основних несприятливих результатів вагітності, мав місце підвищений ризик ІХС упродовж 46 років після пологів. Тому пацієнток із несприятливими результатами вагітності необхідно відносити до категорії раннього профілактичного обстеження та довгострокового зниження ризику, щоб запобігти розвитку ІХС.

## Одноразовий прийом азитроміцину під час вагінальних пологів знижує ризик материнської смертності та післяпологового сепсису

У рандомізованому контрольованому дослідженні А-PLUS [4], у якому оцінювалась користь від профілактичного застосування азитроміцину під час пологів, взяли участь 29 278 жінок, які планували природні пологи, із країн із низьким та середнім рівнем доходу, включаючи Бангладеш, Гватемалу, Індію, Пакистан та Замбію.

Згідно з отриманими результатами, на фоні одноразового перорального прийому азитроміцину в дозі 2 г під час пологів тільки у 1,6% породіль розвинувся сепсис або були зареєстровані летальні випадки протягом 6 тиж після пологів порівняно із 2,4% жінок із групи плацебо. Також жінки, які приймали азитроміцин, були менш схильні до розвитку ендометріозу й мали менше повторних госпіталізацій та незапланованих відвідувань медичних закладів порівняно із жінками групи плацебо. Азитроміцин не чинив значущого впливу на показники частоти мертвородження, сепсису або смертності немовлят, які залишалися зів'язаними у групах азитроміцину (10,5%) та плацебо (10,3%).

## Довгі менструальні цикли як маркер системного запалення

Локальне запалення суттєво впливає на фолікулогенез та овуляцію у жінок, а такі стани хронічного системного запалення, як ожиріння та синдром полікістозних яєчників, можуть порушувати ці процеси.

Нещодавнє дослідження мало на меті визначити зв'язок між системним запаленням, оціненим за рівнями С-реактивного білка, та тривалістю менструального циклу [5]. Автори вивчали тривалість менструального циклу та фолікулярної й лютеїнової фаз. Багатофакторний аналіз включав 1409 циклів у 414 жінок. У результаті не було встановлено лінійного зв'язку між рівнями С-реактивного білка та тривалістю менструального циклу. Однак порівняно з показником  $< 1$  мг/л рівень С-реактивного білка  $> 10$  мг/л був пов'язаний із більш ніж у 3 рази вищою вірогідністю довгих менструальних циклів ( $\geq 35$  днів). При оцінці тривалості фолікулярної фази рівень С-реактивного білка  $> 10$  мг/л корелював як із фолікулярними фазами, які були на 1,7 дня довгими, так і з більш ніж у 2 рази вищою ймовірністю довгої фолікулярної фази.

\* Медичні аспекти здоров'я жінки, № 1 (148), 2023.



Таким чином, зроблено висновок про існування потенційного патофізіологічного зв'язку між системним запаленням і змінами менструального циклу.

### Переконаність лікарів щодо методів контрацепції як абортивних засобів

Доказові дані демонструють, що механізм дії різних методів контрацепції (включаючи екстрену контрацепцію [ЕК]) полягає у запобіганні настанню вагітності до запліднення, а не у перериванні вже наявної вагітності. Тим не менше хибні твердження щодо методів контрацепції як абортивних засобів (тобто таких, що сприяють експульсії імплантованої заплідненої яйцеклітини) є досить поширеними в засобах масової інформації та риториці противників використання контрацепції, що призводить до формування у суспільстві викривленого уявлення та впливає на доступ до контрацепції. Помилкові думки про те, як діють ті чи інші методи контрацепції, також мають місце й серед медичних працівників.

Із літературних джерел відомо про кілька досліджень, у яких вивчали переконання лікарів різних спеціалізацій щодо механізмів дії контрацепції або вплив цих переконань. Такий аналіз є важливим з огляду на те, що більшість лікарів надають допомогу пацієнтам репродуктивного віку й можуть впливати на їхні рішення в питаннях планування сім'ї.

L. E. T. Swan et al. [6] 2019 року було проведено опитування практикуючих лікарів Школи медицини та громадського здоров'я Університету Віконсину (США) різних медичних спеціальностей (n=893). У дослідженні оцінювали демографічні характеристики респондентів та запитували, чи діють певні методи контрацепції (таблетки, пластири або кільця, внутрішньоматкові спіралі [ВМС], ін'єкції, імплантати та ЕК) як засоби, що викликають аборт (0 – «ні», 1 – «так»).

Слід зазначити, що релігійність опитуваних оцінювали за трьома пунктами: ідентифікація з будь-якою релігією (0 – «ні», 1 – «так»), залучення релігійних переконань у життя (від 1 – «зовсім ні» до 5 – «значний вплив») і частота відвідування релігійних зібрань (від 1 – «ніколи» до 6 – «більше одного разу на тиждень»). Автори поділили респондентів на групи відсутності релігійності або низької («0») проти високої («1») релігійності; учасників, які ідентифікували себе із якоюсь релігією/конфесією, було віднесено до категорії «високої» релігійності, якщо вони також вказували про залученість релігійних переконань у своє життя та/або часто відвідували релігійні зібрання. Двомірний аналіз із використанням попарного вилучення задокументував зв'язок між демографічними показниками медичних працівників та переконаннями щодо контрацепції.

Рівень відповідей на опитування становив 67%; 95% із тих осіб, які відповіли, вказали, що надають допомогу жінкам репродуктивного віку. Виявилося, що небагато лікарів вірили, що контрацептивні імплантати (6%), ін'єкції (6%) або таблетки, пластири чи кільця (6%) спричиняють аборт, утім 17 і 39% опитаних вважали, що ВМС та засоби ЕК відповідно спричиняють аборт. Більше лікарів зазначали, що мідьвісна ВМС викликає аборт (17%), ніж були переконані, що гормональна ВМС діє таким чином (10%). Помилкові уявлення про методи контрацепції були більш поширеними серед лікарів чоловіків, ніж серед жінок. Медична спеціалізація також була пов'язана з хибними переконаннями щодо абортивної дії ВМС та ЕК. Так, акушері-гінекологи рідше, ніж інші спеціалісти (внутрішньої медицини, хірургії або невідкладної медицини), дотримувалися цих помилкових уявлень. Тим не менше 15 і 18% акушерів-гінекологів невірно вважали, що ВМС та ЕК відповідно спричиняють аборт. Висока релігійність респондентів асоціювалася із їхніми переконаннями, що ці засоби контрацепції мають абортивну дію.

Приблизно один із шести акушерів-гінекологів і навіть більше лікарів інших спеціальностей мали хибні уявлення про ВМС та ЕК як засоби для аборту. Хоча ці переконання і були пов'язані з релігійністю, відсутність належної інформації могла бути ключовою причиною подібних помилкових уявлень. Подальші дослідження є виправданими, оскільки отримані висновки не можуть бути узагальнені для інших медичних установ. Крім того, не зрозуміло, чи впливають переконання щодо різних методів контрацепції як абортивних засобів на

надання медичної допомоги або направлення пацієнтів до центрів планування сім'ї. Медичні працівники, які розуміють, що контрацепція працює, запобігаючи вагітності, а не перериваючи її, можуть краще підтримувати використання цих методів та належні стратегії, засновані на доказах.

### Сучасні консервативні методи лікування нетримання сечі у жінок

Незважаючи на низьку якість доказів, що свідчать про позитивний вплив змін способу життя на нетримання сечі (НС), цей метод є недорогим і має низький ризик побічних ефектів [7]. Лікарям доцільно консультувати дану категорію пацієнок щодо належного споживання рідини, своєчасного випорожнення сечового міхура, зменшення вживання кофеїну та газованих напоїв, припинення паління, необхідності регулярної помірної фізичної активності та зменшення маси тіла у випадку надмірної ваги або ожиріння. Слід уникати надто агресивного обмеження рідини через потенційні несприятливі наслідки у вигляді головного болю, закрепи та спраги.

Оптимізоване медикаментозне лікування супутніх захворювань, особливо у жінок похилого віку, може мати зворотний вплив на транзиторне НС або купірувати хронічне НС. Вправи для зміцнення м'язів тазового дна, включаючи вправи Кегеля, є основою поведінкової терапії стресового НС. Направлення на клінічно кероване тренування м'язів тазового дна, включно з мануальним і біологічним зворотним зв'язком та інтравагінальними конусами з вантажем, може виявитися більш ефективним у випадку, коли пацієнтка відчуває складнощі з довільним скороченням м'язів тазового дна.

### Стресове нетримання сечі [7]

Механічні вироби для лікування стресового НС включають вагінальні пристрої (конуси, песарії) та уретральні вставки. Ці вироби часто потребують інтравагінального введення естрогенів перед використанням; їх застосування найчастіше припиняють через недостатнє прилягання. Однак вони можуть бути ефективними у пацієнок із передбачуваними, епізодичними симптомами (наприклад, під час фізичних навантажень, вагітності), у жінок, які не підлягають хірургічному лікуванню, або у тих, які очікують на операцію. Приблизно у третини пацієнок, які використовують уретральні вставки, вірогідно виникнуть інфекції сечовивідних шляхів протягом дворічного періоду, однак задоволеність жінок даними пристроями залишається високою.

Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) не схвалено жодних препаратів для лікування стресового НС. Американська колегія лікарів (American College of Physicians) не рекомендує системну фармакотерапію. Альфа-адренергічні агоністи (наприклад, псевдоефедрин, фенілефрин) раніше призначалися як додаткова терапія, оскільки вони діють на рецептори у проксимальному відділі уретри та шийці сечового міхура. Значні побічні ефекти включають прискорене серцебиття і головний біль. Поведінкова терапія значущо покращила результати порівняно з  $\alpha$ -агоністами, тому останні більше не рекомендовані при стресовому НС. Дулоксетин має властивості  $\alpha$ -агоніста з низьким рівнем доказовості щодо ефективності або поліпшення якості життя. Немає переконливих доказів на користь використання трициклічних антидепресантів або гормональної терапії.

Ін'єкції транс- або періуретральних наповнювачів (філерів) можуть розглядатися для лікування стресового НС, хоча існують низькоякісні докази, що свідчать про покращення результатів порівняно з відсутністю лікування. Побічні ефекти включають затримку сечовипускання, ургентні позиви, дизурію та інфікування; також часто виникає потреба у повторних ін'єкціях. Внутрішньоміхурові балони є більш ефективними, ніж відсутність терапії, і при непрямому порівнянні виявилися більш дієвими, ніж поведінкова терапія в поєднанні з нейромоделюючою. Домашня електродно-стимулююча терапія піхви або ануса є варіантом, що покривається медичним страхуванням, у пацієнок, які не можуть самовільно скорочувати м'язи тазового дна. Урологічні хірургічні втручання при стресовому НС включають слінгові операції та уретропексію для

підтримання констрикції уретри або стабілізації шийки сечового міхура й уретри. Немає єдиної думки щодо найкращого хірургічного підходу; ожиріння, цукровий діабет, вік та бажання зберегти фертильність у майбутньому не відносяться до абсолютних протипоказань до хірургічного лікування.

### Імперативне нетримання сечі [7]

Антимускаринові препарати та  $\beta$ -адренергічні агоністи схвалені FDA у якості пероральних засобів для лікування імперативного НС. Антимускаринові препарати запобігають повторному спазму детрузора сечового міхура, але мають побічні ефекти у вигляді тахікардії, набряку, сплутаності свідомості, закрепи і нечіткості зору. Селективним антимускариновим препаратом (дарифенацин, соліфенацин) віддається перевага перед неселективними (оксибутинін, толтеродин) із метою зменшення когнітивних побічних ефектів. Антимускаринові препарати не рекомендовані у якості фармакотерапії першої лінії у літніх людей. Мірабегрон є  $\beta_3$ -адренергічним агоністом, який сприяє розслабленню детрузора сечового міхура за рахунок взаємодії з  $\beta_3$ -адренорецепторами. Побічні ефекти застосування включають шлунково-кишкові розлади, запаморочення, головний біль і підвищення АТ. Одночасне застосування з антимускариновими препаратами підвищує ризик затримки сечі. Інтравагінальні естрогени можуть покращити симптоми НС, але не схвалені FDA для даного показання; системні естрогени посилюють симптоми НС. Черезшкірна стимуляція великогомілкового нерва потребує щотижневих процедур протягом перших 3 міс і подальших щомісячних підтримуючих процедур. Її ефективність зіставна з антимускариновими препаратами. Внутрішньоміхурова ін'єкція онаботулінумтоксину А (ботоксу), що здійснюється за допомогою цистоскопії, схвалена FDA і призводить до в'ялого паралічу детрузора сечового міхура; дослідження показують стійке поліпшення симптомів НС та якості життя. Процедуру можна повторювати кожні 6 міс при рецидивуванні симптомів. Стимулятори крижових, статевих та парауретральних нервів можуть бути імплантовані хірургічним шляхом; від 60 до 90% пацієнок із сакральними нейромоделюючими повідомляють про покращення симптомів. Ці пристрої є високовартісними і показані тільки пацієнткам із рефрактерними симптомами через ризик хірургічних ускладнень. Дослідження E. Balk et al. (2016) показало, що онаботулінумтоксин А переважає нейромоделюючий пристрій у зменшенні симптомів НС.

### Змішане нетримання, нетримання від переповнення та функціональне нетримання сечі [7]

Лікування змішаного типу НС має бути спрямоване на купірування домінуючих симптомів. Необхідно виявити зворотні причини, що призводять до переповнення сечового міхура (наприклад, відміна препаратів, що викликають затримку сечі). Часто виникає потреба в інтермітуючій або постійній катетеризації, якщо етіологія НС є незворотною (наприклад, неврологічна дисфункція внаслідок інсульту). Поведінкова терапія, така як асистоване та своєчасне випорожнення сечового міхура, є методом лікування функціонального НС.

### Література

1. Tita A.T.N., Szychowski J.M., Boggess K. et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022 May 12; 386(19):1781-1792. doi: 10.1056/NEJMoa2201295. Epub 2022 Apr 2.
2. Ackerman-Banks C.M., Lipkind H.S., Palmsten K., Ahrens K. Association between hypertensive disorders of pregnancy and new cardiovascular diseases within 24 months postpartum. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Apr 7; S0002-9378(23)00236-3. doi: 10.1016/j.ajog.2023.04.006.
3. Crump C., Sundquist J., McLaughlin M.A. et al. Adverse pregnancy outcomes and long term risk of ischemic heart disease in mothers: national cohort and co-sibling study. *BMJ*. 2023 Feb 1;380: e072112. doi: 10.1136/bmj-2022-072112.
4. Tita A.T.N., Carlo W.A., McClure E.M. et al. Azithromycin to prevent sepsis or death in women planning a vaginal birth. *N Engl J Med* 2023; 388:1161-1170. doi: 10.1056/NEJMoa2212111.
5. Harris B.S., Steiner A.Z., Fauter K.R. et al. Systemic inflammation and menstrual cycle length in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Feb; 228(2):215.e1-215.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.008.
6. Swan L.E.T., Cutler A.S., Lands M. et al. Physician beliefs about contraceptive methods as abortifacients. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Feb; 228(2):237-239. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.039.
7. Hu J.S., Fiore Pierre E. Urinary Incontinence in Women: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 100(6):339-348.

# Сучасні підходи до фармакоterapiї аномальних маткових кровотеч: фокус на негормональну терапію

**Аномальні маткові кровотечі (АМК) — поширена гінекологічна патологія, яка значно погіршує якість життя жінок і може спричинити в них розвиток анемії. Основним симптомом АМК є рясні менструальні кровотечі, які часто супроводжуються вираженим болісним синдромом. Медикаментозна терапія АМК включає широкий спектр лікарських засобів, серед яких важливе місце відводиться нестероїдним протизапальним препаратам. У статті представлені сучасні рекомендації щодо ведення жінок репродуктивного віку з АМК.**

**Ключові слова:** аномальні маткові кровотечі, анемія, аденоміоз, негормональна терапія, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак.

АМК є однією з найбільш розповсюджених проблем, з якою стикається у своїй практиці акушер-гінеколог. За визначенням Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), АМК — це відхилення критеріїв нормального менструального циклу, що стосуються регулярності, частоти, тривалості та об'єму крововтрати. Поширеність АМК сягає 50% серед жінок репродуктивного віку. Надмірна менструальна крововтрата та хронічна анемія, пов'язані з АМК, значно погіршують якість життя пацієнток, впливаючи на їхній фізичний, соціальний, емоційний та матеріальний стан (Jain V., 2023).

Етіологічні чинники АМК доволі різноманітні: аномалії структурної або функціональної будови репродуктивних органів, системні захворювання, прийом гормональних контрацептивів, вагітність та інші фактори. Для зручності діагностики класифікаційна система FIGO 2 (рисунк) диференціює АМК за етіологією у вигляді аббревіатури, що складається із двох частин, яка охоплює структурні (PALM) і неструктурні (COEI) утворення: P (поліп), A (аденоміоз), L (лейоміома), M (малігнізація/злоякісне новоутворення), C (коагулопатія), O (овуляторна дисфункція), E (патологія ендометрія), I (ятрогенні фактори), а також категорію для потенційних факторів, які не були класифіковані в інший спосіб — N (некласифікована) (Jain V., 2022).

## Підходи до лікування аномальних маткових кровотеч

Вибір методу терапії АМК здійснюється з урахуванням етіології, вираженості проявів, репродуктивних планів пацієнтки (Hammer A., 2015). При більшості типів АМК перевага віддається консервативному лікуванню, яке передбачає застосування гормональних і негормональних засобів або їх комбінації. До негормональних опцій належать нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і транексамова кислота; серед гормональних засобів найбільш ефективною є левоноргестрел-вивільнююча внутрішньоматкова система (ЛНГ-ВМС) 52 мг, яка зменшує крововтрату до 96% і переноситься краще за пероральні прогестини (NICE, 2018). Також можливий прийом комбінованих оральних контрацептивів (КОК), окремих прогестинів, агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ).

Медикаментозна лікування показане для полегшення симптомів на етапі визначення основної причини АМК. Це може бути короткострокова терапія для редукції симптомів цього стану, корекції анемії та відновлення запасів заліза перед операцією або призначенням остаточного лікування. Крім того, медикаментозна терапія також може бути рекомендована у якості довгострокового втручання з метою контролю симптомів АМК. Загалом, при доброякісних захворюваннях сучасна тенденція до пріоритетності медикаментозного лікування над хірургічним підходом є більш прийнятним варіантом.

## Негормональна терапія Нестероїдні протизапальні препарати

Одним із широко відомих варіантів лікування АМК є застосування НПЗП. Сьогодні в арсеналі клініцистів доступний ряд таких засобів, рекомендованих для корекції симптомів АМК, включаючи мефенамінову кислоту, напроксен, ібупрофен та диклофенак. Механізм дії НПЗП при АМК полягає в інгібуванні ферменту циклооксигенази, що веде до зниження синтезу простагландинів на рівні ендометрія (Bofill Rodriguez M., 2019). Це сприяє зменшенню об'єму менструальної крововтрати та полегшенню болю (Roy S.N., 2004).

Диклофенак натрію — надзвичайно популярний серед клініцистів НПЗП, який проявляє швидку й потужну протизапальну, протиревматичну, знеболювальну та жарознижувальну дію. З-поміж високоякісних препаратів диклофенаку, що користуються довірою європейських та українських лікарів, на особливу увагу заслуговує диклофенак натрію виробництва компанії Berlin-Chemie (Німеччина), представлений під торговою маркою Диклоберл® у різних лікарських формах та дозуваннях:

- Диклоберл® N 75 — розчин для ін'єкцій, 75 мг/3 мл;
- Диклоберл® ретард — капсули тверді пролонгованої дії, 100 мг;
- Диклоберл® 100 — супозиторії, 100 мг;
- Диклоберл® 50 — супозиторії, 50 мг.

Беззаперечними перевагами препаратів лінійки Диклоберл® є швидке настання протизапального та знеболювального ефектів, тривала дія при застосуванні пролонгованих форм, а також можливість комбінування пероральних форм із ректальними супозиторіями й ін'єкціями для максимальної індивідуалізації терапії.

За даними досліджень, терапія НПЗП зменшує менструальну крововтрату в середньому на 25-35% (Munro M.G., 2018). Крім того, ці лікарські засоби чинять додатковий позитивний вплив при дисменореї, що часто супроводжує АМК (NICE, 2018). Отже, НПЗП дозволяють контролювати два основні симптоми захворювання. Порівняно з іншими лікувальними засобами, зокрема застосуванням транексамової кислоти та ЛНГ-ВМС, ефективність прийому НПЗП при АМК є дещо нижчою. Проте вони залишаються привабливою терапевтичною опцією у пацієнток певних категорій. Важливою перевагою НПЗП, які приймають лише під час менструальних кровотеч, є можливість безпечного застосування у жінок із репродуктивними планами (Jain V., 2023).

## Транексамова кислота

Транексамова кислота є антифібринолітичним засобом, який діє шляхом блокування плазміногену, пригнічуючи фібриноліз. Результати сучасних досліджень продемонстрували, що застосування транексамової кислоти при АМК зменшує менструальну крововтрату на 26-50% (Leminen H., 2012).

## Гормональна терапія

Використання медикаментів, які пригнічують або іншим чином регулюють активність статевих стероїдів в ендометрії чи при патології міометрія, таких як аденоміоз і лейоміома,

посідає важливе місце в лікуванні АМК у жінок репродуктивного віку. Такі підходи включають застосування стероїд-вмісних препаратів або призначення засобів, що опосередковано впливають на продукцію чи активність гонадних стероїдів, таких як модулятори прогестеронової рецепторів та ГнРГ (MacGregor V., 2023).

## Левоноргестрел-вивільнююча внутрішньоматкова система

ЛНГ-ВМС розглядається як перша лінія лікування АМК у жінок, які не планують вагітність у найближчому майбутньому й стикаються з такими проявами АМК, як рясні менструальні кровотечі та дисменорея, що виникають із декількох потенційних причин. Механізм дії ЛНГ-ВМС полягає у пригніченні активності клітин ендометрія шляхом постійного локального вивільнення низьких доз левоноргестрелу. ЛНГ-ВМС зберігає фертильність, забезпечує надійну контрацепцію і відрізняється відмінною доказовою базою, а також високими профілями ефективності та безпеки порівняно з пероральними гормональними препаратами, які містять прогестини (Maybin J.A., 2016; Abbott J.A., 2017; Bofill Rodriguez M., 2020).

## Комбіновані естроген-прогестинові препарати

Естрогени і прогестини можуть застосовуватися разом у декількох формах як комбіновані гормональні контрацептиви, включаючи таблетки, вагінальне кільце або пластир. При циклічному прийомі КОК регулюють менструальний цикл і зменшують об'єм менструальної крововтрати. Сьогодні на фармацевтичному ринку доступні декілька різних КОК, що відрізняються дозуванням естрогенного компонента та дозуванням і типом прогестину (FSRH, 2023). Механізм їхньої дії полягає в інгібуванні секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та стоншенні ендометрія (Lethaby A., 2019).

## Інші прогестини

У разі якщо використання естроген-вмісних препаратів є протипоказаним, прогестагени можуть розглядатися як прийнятна альтернатива для лікування деяких проявів АМК. Існують різні препарати та режими прийому прогестинів, багато із яких були досліджені з метою визначення їхньої ефективності у контролі симптомів (Maybin J.A., 2016; NICE, 2018). Пероральна терапія прогестинами передбачає їх застосування протягом 21 дня кожного місяця. Зазвичай рекомендовано приймати

норетистерон у дозі 5 мг тричі на день з 5-го по 26-й день менструального циклу.

## Модулятори гонадотропін-рилізинг-гормону

Гіпоталамічний контроль синтезу гонадотропінів, що виробляються у гіпофізі, здійснюється за допомогою ГнРГ. Ефективно пригнічуючи вивільнення ГнРГ, можна ефективно припинити яєчникове вироблення естрадіолу й прогестерону, створюючи при цьому тимчасовий менопаузальний стан, який можна використати для лікування ряду захворювань, чутливих до гонадних стероїдів, включаючи багато причин АМК у репродуктивному віці.

Модулятори ГнРГ відіграють ключову роль у регуляції секреції гонадотропінів у гіпофізі. ГнРГ відповідає за контроль над виробленням гонадотропінів і гормонів у яєчниках, зокрема естрогенів та прогестерону. За допомогою ефективного припинення синтезу ГнРГ можна також успішно призупинити продукування естрогенів і прогестерону яєчниками. Це створює тимчасовий стан, схожий на менопаузу, який може бути використаний для лікування різних захворювань, чутливих до дії гонадних стероїдів.

## Агоністи ГнРГ

Агоністи ГнРГ — декапептиди, схожі за структурою із ГнРГ, які конкурентно зв'язуються із рецепторами ГнРГ і вводяться шляхом підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. При безперервному введенні агоністів ГнРГ спочатку спостерігається сплеск виділення гонадотропінів, а потім, приблизно через 3-4 тижні, — пригнічення виділення ФСГ та лютеїнізуючого гормону. Сплеск вивільнення гонадотропінів може призвести до тяжкої кровотечі протягом перших 2-3 тижнів після введення, що небажано в осіб із уже скомпрометованим залізодефіцитним статусом. Остаточне пригнічення синтезу гонадотропінів призводить до різкого зниження яєчникового вироблення естрогенів, що, у свою чергу, елімінує прогестерон. Цей механізм дії призводить до значних гіпоестрогенних побічних ефектів, включаючи втрату мінеральної щільності кісткової тканини.

## Антагоністи ГнРГ

Антагоністи ГнРГ конкурентно зв'язуються з рецепторами ГнРГ, викликаючи негайне пригнічення виділення гонадотропінів і при достатньому дозуванні швидко приводячи до зворотного менопаузального стану (Kumar P., 2014). Передбачуваною перевагою антагоністів ГнРГ порівняно з агоністами ГнРГ є можливість їх перорального застосування, без необхідності ін'єкційного введення (Ali M., 2021).

## Селективні модулятори прогестеронової рецепторів

Селективні модулятори прогестеронової рецепторів — це синтетичні стероїди, які діють шляхом з'єднання з рецепторами прогестерону. Основна галузь застосування препаратів цієї групи — купірування симптомів фіброїдних пухлин за рахунок їхньої здатності стимулювати апоптоз, а також завдяки антипроліферативним властивостям (Critchley H.O.D., 2020; Islam M.S., 2020).

**Отже, НПЗП, зокрема препарати лінійки Диклоберл®, є ефективними засобами фармакоterapiї АМК. За умов дотримання обережності та виключення протипоказань НПЗП дозволяють адекватно контролювати симптоми АМК, особливо у жінок репродуктивного віку, які планують вагітність. Проте за відсутності ефекту слід розглянути альтернативні методи лікування.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Сочнева

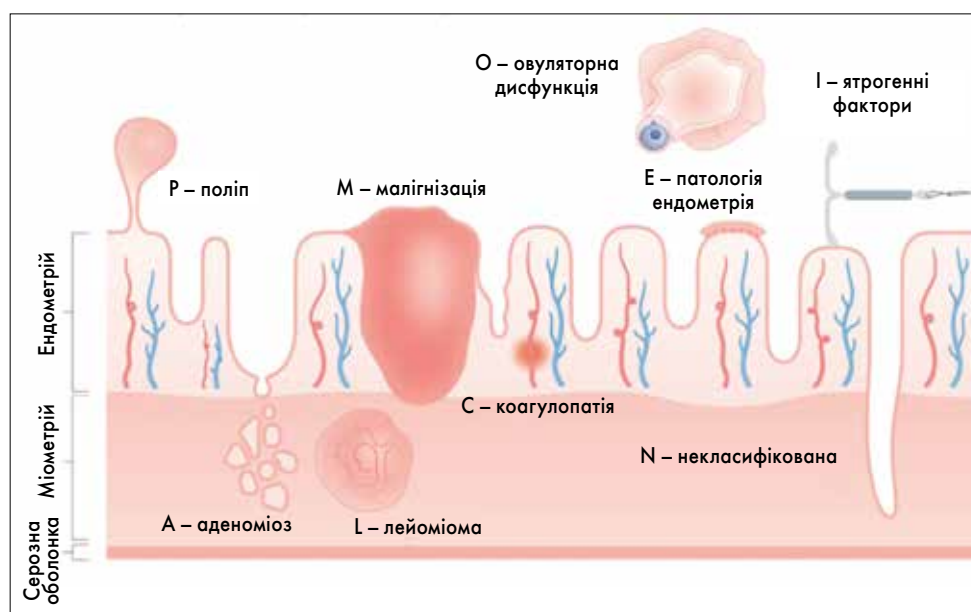


Рис. Класифікаційна система FIGO 2 за PALM-COIEIN

# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів

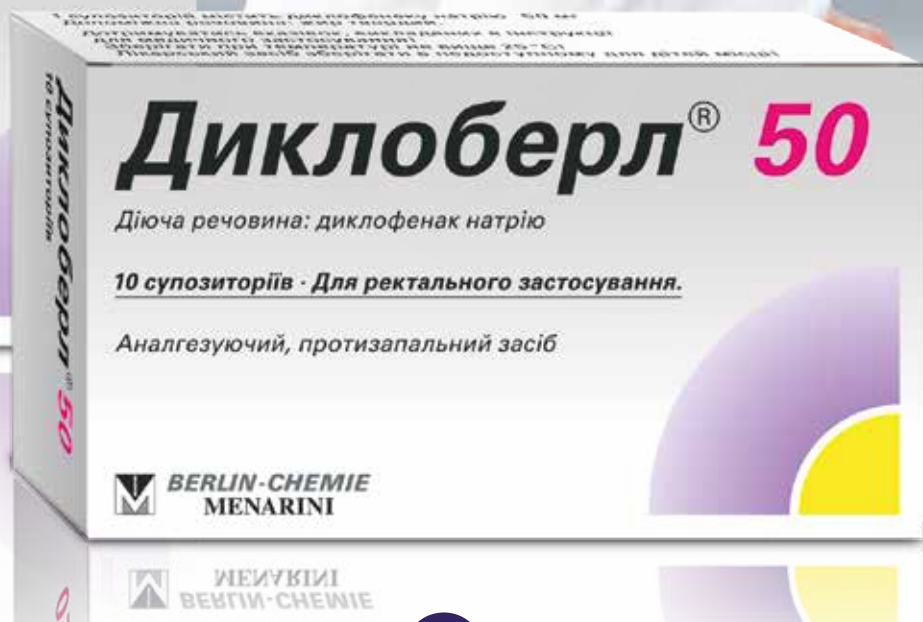
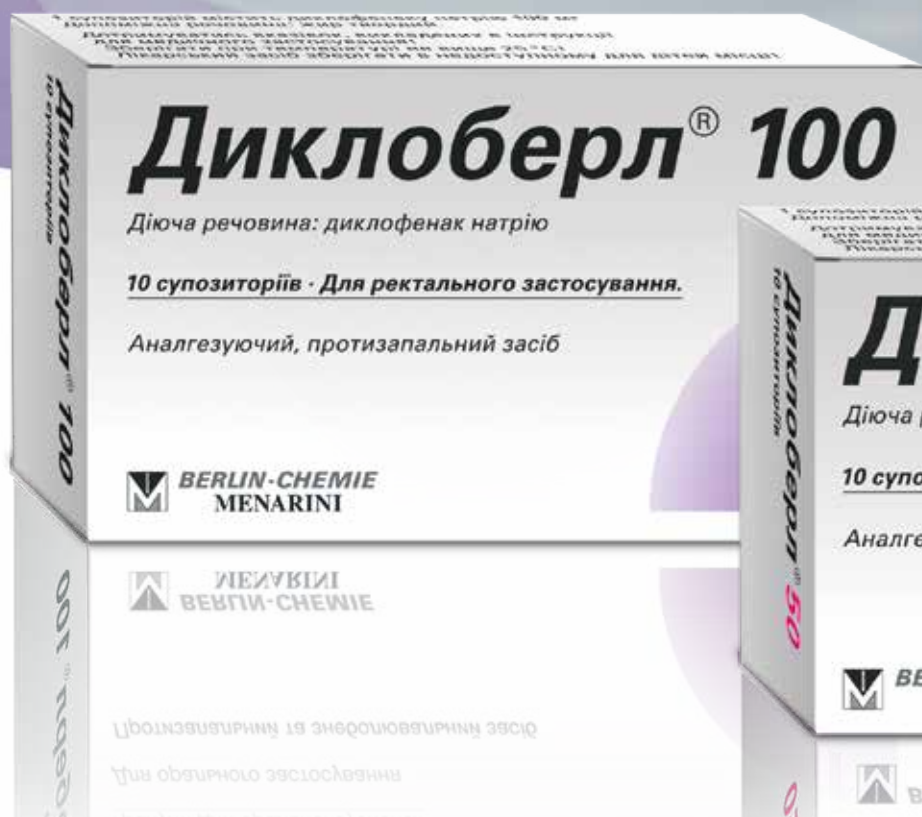
Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



# Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК  
№1 В УКРАЇНІ  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>**



✓ **МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ  
У ПЛАЗМІ КРОВІ ДОСЯГАЄТЬСЯ  
ПРИБЛИЗНО ЧЕРЕЗ 1 ГОДИНУ<sup>2</sup>**

✓ **ТОРПЕДОПОДІБНІ  
СУПОЗИТОРІЇ<sup>2</sup>**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.  
Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100.

**Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

**Фармакотерапевтична група.** Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

**Показання.** Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких 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. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання пери-

феричних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Спосіб застосування та дози.**

**Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг.** Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

**Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, №UA/9701/02/01

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

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.

1. За результатами призначень лікарів лікарських засобів в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research".

2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023).

UA-DIC-03-2023-V1-Print. Затверджено 09/05/2023



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**