



Акушерство

Гінекологія

Репродуктологія



№ 3 (54) 2023
12 750 примірників*
Передплатний індекс 89326



Все буде
Україна!



Кандидат медичних наук

Наталія Боженко

Мігрень у вагітних

Читайте на сторінці **9**



Доктор медичних наук, професор

Наталія Гайструк

Фітохімічні онкопротектори – нові можливості профілактики естрогензалежних гіперпроліферативних захворювань

Читайте на сторінці **13**



Кандидат медичних наук, доцент

Олексій Зотов

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

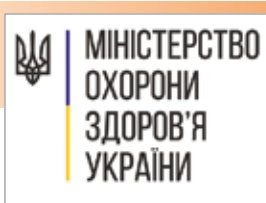
Читайте на сторінці **14**



Європейська асоціація репродукції людини та ембріології

Ендометріоз: гайдлайн 2022

Читайте на сторінці **3**

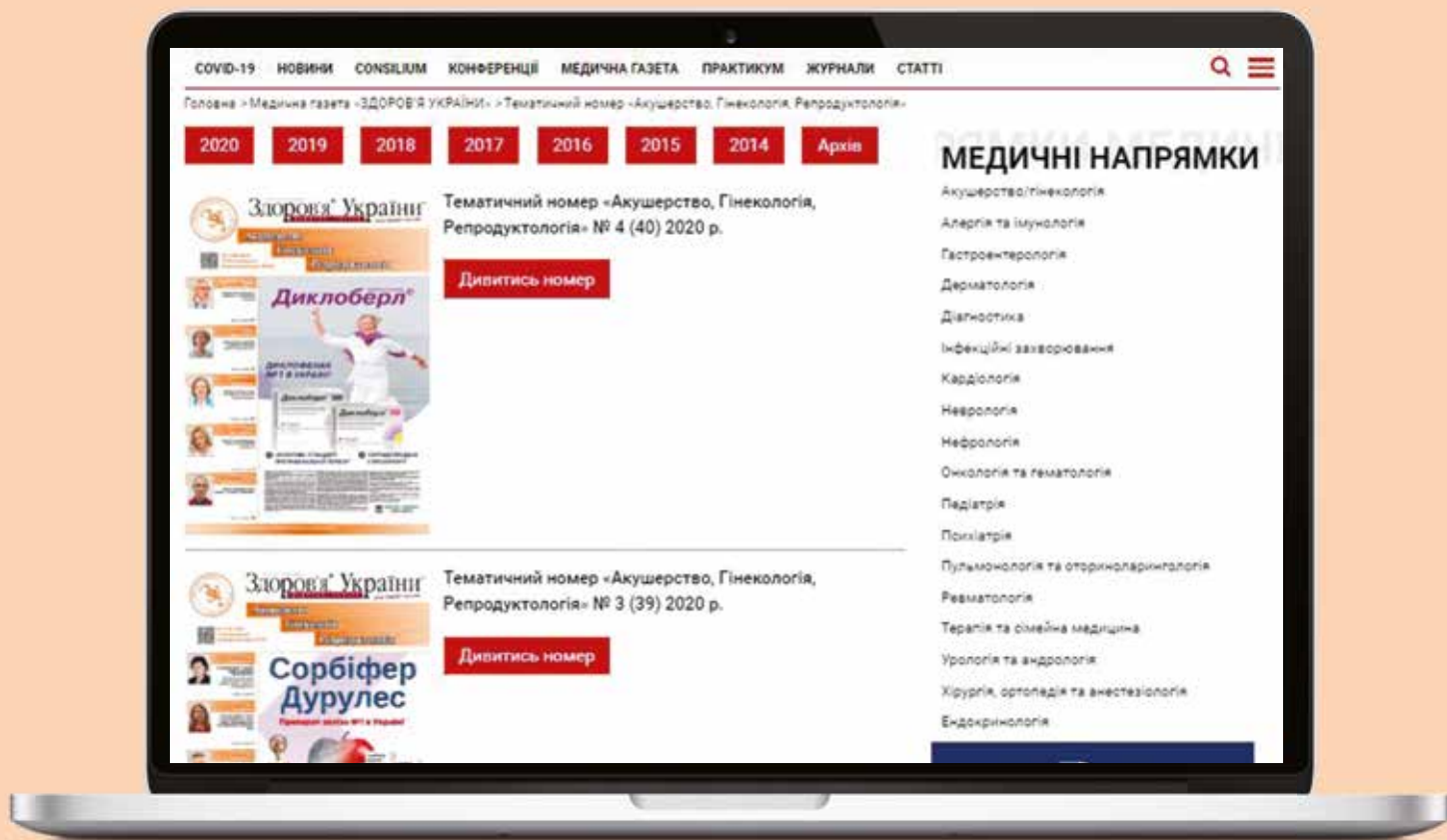


Стандарти медичної допомоги

Запальні захворювання органів малого таза

Читайте на сторінці **20**

Електронні випуски тематичного номера
«Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»
шукайте на порталі **health-ua.com**



Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Ендометріоз: гайдлайн ESHRE 2022

Ендометріоз визнано однією з основних проблем сучасної гінекології, що стоїть перед науковцями. Актуальність її пов'язана не лише зі значною захворюваністю жінок різних вікових груп, а й із негативним впливом на реалізацію репродуктивної функції. Відповідно до сучасних даних, у понад 40% жінок, які страждають на ендометріоз, діагностується безпліддя. Крім того, ендометріоз значно знижує якість життя, оскільки асоціюється з такими симптомами, як біль внизу живота, болісні менструації, біль під час статевого акту та інфертильність. Ведення пацієнок з ендометріозом включає багато аспектів, від діагностики до лікування. У 2022 році Європейська асоціація репродукції людини та ембріології (ESHRE) презентувала оновлену настанову щодо менеджменту жінок з ендометріозом. Актуальні рекомендації відповідають на низку питань, пов'язаних з ендометріозом, включаючи підходи до діагностики та скринінгу у пацієнок групи високого ризику, а також тактику лікування.

Ключові слова: ендометріоз, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення.

Ендометріоз – дисгормональне імунозалежне захворювання з доброякісним вогнищевим розростанням тканини, подібної за структурою до тканини ендометрія, за межі порожнини матки (наприклад, яєчники, маткові труби, кишечник, сечовий міхур і т.д.); патологія, яку на сьогодні спостерігають у жінок усіх етнічних та соціальних груп, незалежно від вікової категорії. Точна поширеність ендометріозу не відома, але, за різними оцінками, її показник коливається в межах від 2 до 10% у загальній жіночій популяції та до 50% – серед безплідних жінок (Eskenza and Warner, 1997; Meuleman et al., 2009; Zondervan et al., 2020).

Рекомендації ESHRE з діагностики та лікування ендометріозу (2005) та тактики ведення жінок з ендометріозом (2013) протягом багатьох років були стандартом для найкращої клінічної допомоги при цьому захворюванні (Kennedy et al., 2005; Dunselman et al., 2014). На основі постійних нових досліджень і розробок було вирішено, що останні рекомендації, сформульовані у 2013-2014 роках, потребують перегляду.

У 2022 році ESHRE презентувала оновлену настанову щодо менеджменту жінок з ендометріозом (Becker Ch.M., 2022), яку було розроблено відповідно до добре задокументованої методології, що є універсальною для настанов ESHRE (Vermeulen et al., 2019). Основна група з розробки настанови (ГРН) складалася з колишніх членів групи з розробки настанови 2013 року та додаткових експертів.

ГРН сформулювала 42 ключових питання, на які було дано відповідь, використовуючи рамки «пацієнта чи населення», «втручання, порівняння» та «результат» (Population, Intervention, Comparison, Outcome – PICO). Кожна рекомендація була позначена як сильна або слабка, і їй було присвоєно оцінку на основі сили підтверджуючих доказів: висока – ⊕⊕⊕⊕, помірна – ⊕⊕⊕○, низька – ⊕⊕○○ і дуже низька – ⊕○○○. Бали належної практики (good practice point – GPP), засновані на клінічному досвіді, додавалися там, де це було доцільно, для роз'яснення рекомендацій або надання подальших практичних порад. Також були надані рекомендації «тільки для досліджень», і ці втручання мають застосовуватися тільки в контексті досліджень, із відповідними запобіжними заходами та етичним схваленням.

Основні рекомендації

Розділ I. Встановлення діагнозу ендометріозу

Рекомендований алгоритм діагностики ендометріозу підсумовано на рис. 1.

Чи можуть клінічні симптоми передбачити наявність ендометріозу?

ГРН рекомендує, щоб клініцисти розглядали діагноз ендометріозу в осіб, які мають такі циклічні й нециклічні ознаки та симптоми: дисменорея, глибока диспареунія, дизурія, дисхезія, болісна ректальна кровотеча або гематурія, біль у надпліччі, катаменіальний пневмоторакс, циклічний кашель/кровохаркання/біль у грудях, циклічний набряк і біль, втома та безпліддя	GPP
---	-----

Коментар. Хоча наразі немає жодних доказів того, що щоденник симптомів/анкета/додаток скорочує час на діагностику або сприяє більш ранньому встановленню діагнозу, ГРН розглядає їх потенційну користь у доповненні до традиційного процесу збору анамнезу, оскільки це допомагає об'єктивізувати біль і дає жінкам можливість продемонструвати їхні симптоми.

Чи клінічне обстеження жінок із симптомами достовірно прогнозує наявність ендометріозу?

Для виявлення глибоких вузлів або ендометріом у пацієнок із підозрою на ендометріоз слід розглянути клінічне обстеження, у тому числі вагінальне дослідження, якщо це доцільно, хоча діагностична точність є низькою	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
У жінок із підозрою на ендометріоз слід розглянути подальші діагностичні заходи, включаючи візуалізаційні методи, навіть якщо результати клінічного обстеження залишаються в межах норми	Сильна рекомендація ⊕⊕○○

Чи надійні медичні технології в діагностиці ендометріозу та встановленні ступеня захворювання?

Для діагностики ендометріозу клініцисти не повинні використовувати визначення біомаркерів у тканині ендометрія, крові, менструальних або маткових рідинах	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Клініцистам рекомендовано використовувати візуалізаційні методи дослідження (УЗД або МРТ) у діагностиці ендометріозу, але вони повинні знати, що негативний результат не виключає ендометріоз, особливо поверхневе захворювання очеревини	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
У пацієнтів із негативними результатами візуалізаційних методів або якщо емпіричне лікування було невдалим чи невідповідним, ГРН рекомендує клініцистам розглянути можливість виконати лапароскопію для діагностики при підозрі на ендометріоз	GPP

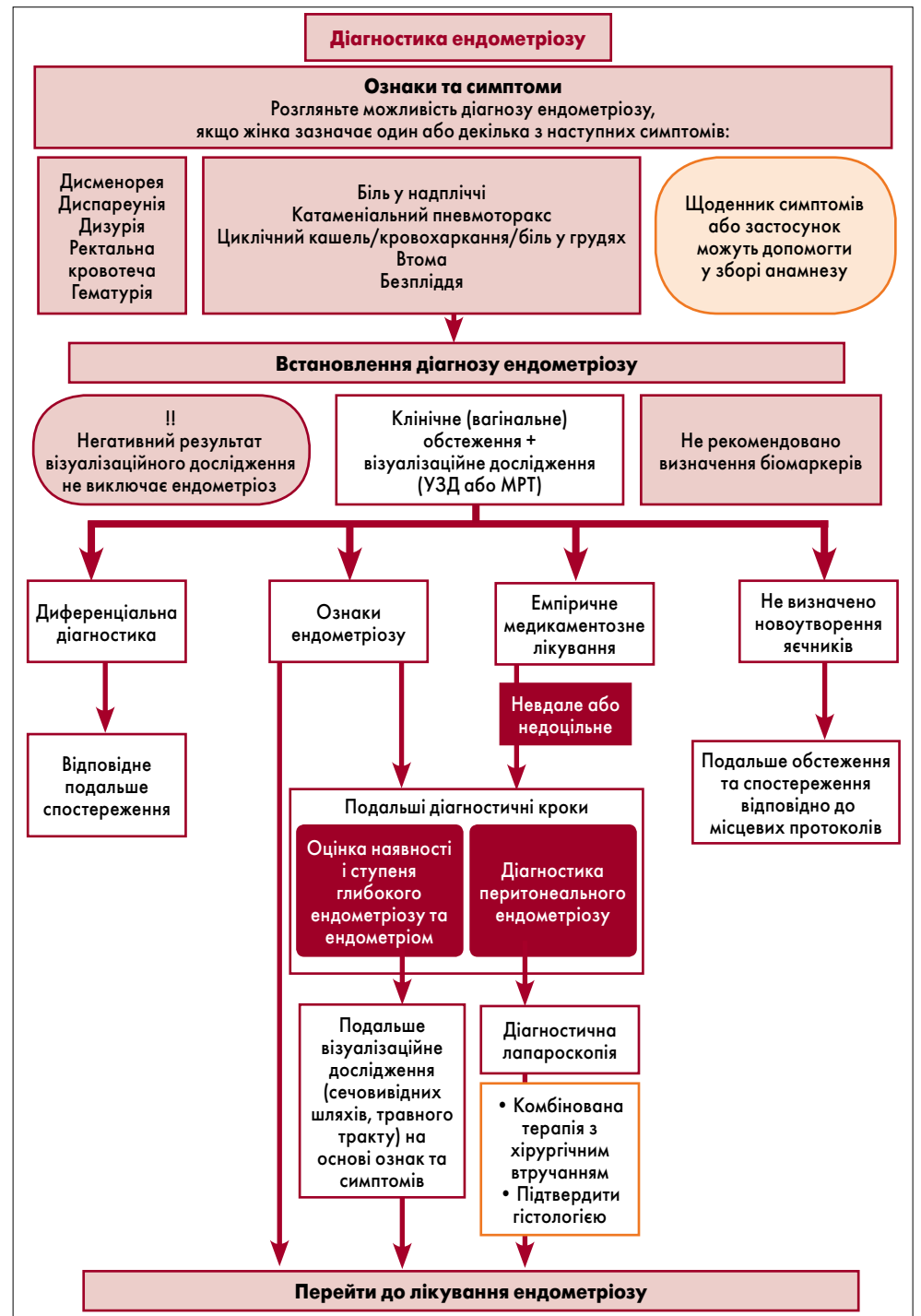


Рис. 1. Алгоритм діагностування ендометріозу

ГРН рекомендує, щоб лапароскопічна ідентифікація ендометріодних уражень була підтверджена гістологією, хоча негативна гістологія не повністю виключає захворювання	GPP
--	-----

Коментар. Як діагностична лапароскопія, так і візуалізаційні дослідження у поєднанні з емпіричним лікуванням (гормональні контрацептиви або прогестагени) можуть розглядатися у жінок із підозрою на ендометріоз. Немає жодних доказів переваги будь-якого підходу, тому всі переваги та недоліки слід обговорити з пацієнтом.

Чи доцільне довгострокове спостереження за жінками з ендометріозом для запобігання розвитку ускладнень (рецидивам, злоякісним новоутворенням)?

У жінок із підтвердженим ендометріозом, особливо глибоким ендометріозом та ендометріозом яєчників, слід розглянути питання про подальше спостереження та психологічну підтримку, хоча наразі немає доказів користі регулярного тривалого моніторингу для раннього виявлення рецидивів, ускладнень або злоякісних новоутворень	Слабка рекомендація ⊕○○○
Відповідна частота та тип подальшого спостереження або моніторингу невідомі і мають бути індивідуальними з урахуванням попереднього й поточного лікування, тяжкості захворювання та симптомів	GPP

Продовження на стор. 4.

Ендометріоз: зайдлайн ESHRE 2022

Продовження. Початок на стор. 3.

Коментар. Хоча немає адекватних досліджень, які б підтверджували переваги ранньої та пізньої діагностики, ГРН рекомендує, щоб у жінок із симптомами ендометріозу лікарі намагалися їх полегшити шляхом емпіричного лікування або після діагностування ендометріозу.

Розділ II. Лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Рекомендації щодо лікування больових симптомів, пов'язаних з ендометріозом, узагальнено на рис. 2.

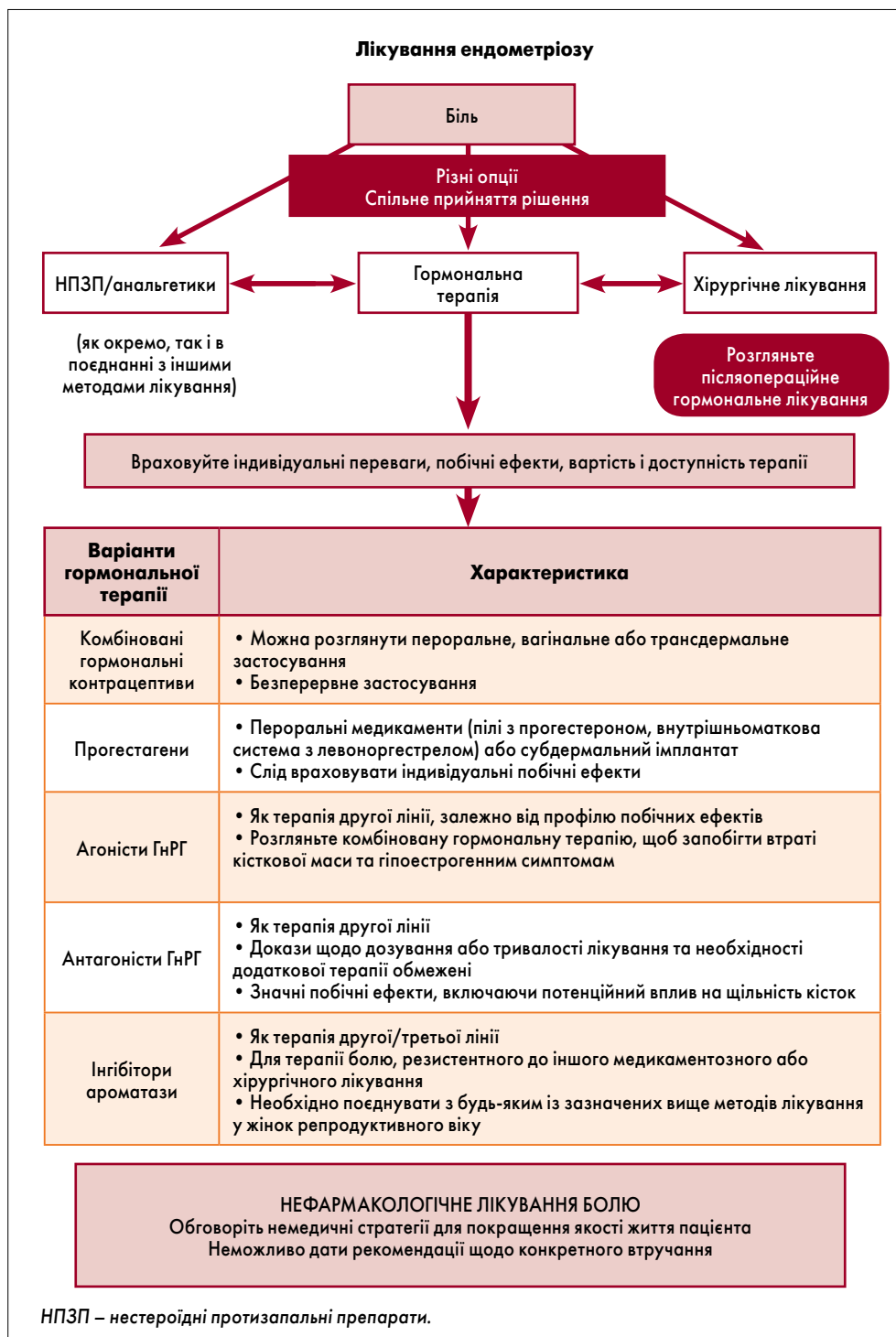


Рис. 2. Алгоритм лікування болю, пов'язаного з ендометріозом

Чи ефективні анальгетики для симптоматичного полегшення хворобливих симптомів, пов'язаних з ендометріозом?

Жінкам можуть бути запропоновані НПЗП або інші анальгетики (як окремо, так і в поєднанні з іншими методами лікування), щоб зменшити біль, пов'язаний з ендометріозом	Слабка рекомендація ⊕○○○
--	-----------------------------

Чи ефективна гормональна терапія при хворобливих симптомах, пов'язаних з ендометріозом?

Рекомендовано пропонувати жінкам гормональне лікування (комбіновані гормональні контрацептиви, прогестагени, агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормона [ГнРГ]) як один із варіантів зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕⊕○
ГРН рекомендує, щоб клініцисти приймали спільні з пацієнтами рішення і враховували їхні індивідуальні переваги, побічні ефекти, індивідуальну ефективність, вартість і доступність під час вибору гормонального лікування болю, пов'язаного з ендометріозом	GPP
Рекомендовано призначати жінкам комбінований гормональний контрацептив (пероральний, вагінальний або трансдермальний) для зменшення диспареунії, дисменореї та менструального болю, пов'язаного з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Жінкам, які страждають на ендометрію дисменорею, можна запропонувати постійний прийом комбінованих гормональних контрацептивів	Слабка рекомендація ⊕⊕○○

Для зменшення болю при ендометріозі жінкам рекомендовано призначити прогестагени	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
ГРН рекомендує клініцистам брати до уваги різні профілі побічних ефектів прогестагенів при їх призначенні	GPP
Рекомендовано призначити жінкам левоноргестрел-вільняючу внутрішньоматкову систему (ЛНГ-ВМС) або субдермальний імплантат з етоногестрелом для зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕⊕○
Рекомендовано призначити жінкам агоністи ГнРГ для зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом, хоча докази щодо дозування або тривалості лікування обмежені	Сильна рекомендація
ГРН рекомендує призначити агоністи ГнРГ як другу лінію (наприклад, якщо гормональні контрацептиви або прогестагени виявилися неефективними) через їхній профіль побічних ефектів	GPP
Клініцистам слід розглянути можливість призначення комбінованої гормональної терапії разом із терапією агоністами ГнРГ, щоб запобігти втраті кісткової маси та гіпоестрогенним симптомам	Сильна рекомендація
Можна розглянути можливість призначення жінкам антагоністів ГнРГ для зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом, хоча докази щодо дозування або тривалості лікування обмежені	Слабка рекомендація ⊕⊕⊕○
ГРН рекомендує призначити антагоністи ГнРГ як другу лінію (наприклад, якщо гормональні контрацептиви або прогестагени виявилися неефективними) через їхній профіль побічних ефектів	GPP
У жінок із болем, пов'язаним з ендометріозом, стійким до іншого медикаментозного або хірургічного лікування, рекомендовано призначити інгібітори ароматази, оскільки вони зменшують такий біль. Інгібітори ароматази можуть призначатися в комбінації з оральними контрацептивами, прогестагенами, агоністами або антагоністами ГнРГ	Сильна рекомендація ⊕⊕○○

Чи ефективна операція для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом?

Рекомендовано пропонувати операцію як один із варіантів зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Коли проводиться хірургічне втручання, клініцисти можуть розглянути можливість видалення замість абляції ендометріючних вогнищ для зменшення болю, пов'язаного з ендометріозом	Слабка рекомендація ⊕⊕○○

Коментар. Можна зробити висновок, що LUNA (лапароскопічна абляція матково-крижового нерва) не є корисною як додаткова процедура до звичайної лапароскопічної хірургії ендометріозу, оскільки вона не дає додаткових переваг порівняно з операцією окремо. Пресакаральна нейректомія є корисною для купірування болю в середній лінії, пов'язаного з ендометріозом, як доповнення до традиційної лапароскопічної хірургії, але слід наголосити, що вона вимагає високого рівня навичок і пов'язана з підвищеним ризиком побічних ефектів, таких як інтраопераційна кровотеча, післяопераційний закреп, позиви до сечовипускання та безболісний перший період пологів.

При проведенні хірургічного втручання у жінок з ендометріозом яєчника лікарі повинні виконувати цистектомію замість дренування та коагуляції, оскільки цистектомія зменшує рецидиви ендометріозу та біль, пов'язаний з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Виконуючи хірургічне втручання у жінок з ендометріозом яєчників, клініцисти можуть розглянути як цистектомію, так і вапоризацію CO ₂ -лазером, оскільки обидва методи мають однакову частоту рецидивів після першого року операції. Частота ранніх післяопераційних рецидивів може бути нижчою після цистектомії	Слабка рекомендація ⊕○○○
Виконуючи операцію із приводу ендометріозу яєчника, слід дотримуватися особливої обережності, щоб мінімізувати ушкодження яєчників	Сильна рекомендація ⊕○○○
Клініцисти можуть розглянути можливість хірургічного видалення глибокого ендометріозу, оскільки це може зменшити біль, пов'язаний з ендометріозом, і покращити якість життя	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
ГРН рекомендує, щоб жінки із глибоким ендометріозом були направлені до експертного центру	GPP
ГРН рекомендує, щоб пацієнти, яким проводять хірургічне втручання, особливо із приводу глибокого ендометріозу, були проінформовані про потенційні ризики, переваги та довгостроковий вплив на якість життя	GPP

Коментар. З огляду на неоднорідність популяції пацієнтів, хірургічних підходів, уподобань і методів, GPP вирішила не робити жодних висновків або рекомендацій щодо методів, які слід застосовувати для лікування болю, пов'язаного із глибоким ендометріозом.

Клініцисти можуть розглянути питання про гістеректомію (з видаленням яєчників або без нього) з видаленням усіх видимих ендометріючних уражень у тих жінок, які більше не планують вагітність і не реагують на консервативне лікування. Жінкам слід повідомити, що гістеректомія не обов'язково викликає симптоми або хворобу	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Коли приймається рішення про видалення яєчників, слід враховувати віддалені наслідки ранньої менопаузи	GPP
ГРН рекомендує при виконанні гістеректомії віддавати перевагу повній гістеректомії	GPP

Коментар. На даний момент немає прогностичних маркерів, які можна використовувати для відбору пацієнтів, які отримають користь від хірургічного втручання. Такі маркери необхідно оцінити до операції та передбачити клінічно значуще зменшення симптомів болю.

Чи ефективні медикаментозні методи терапії як доповнення до хірургічного лікування?

Не рекомендовано призначати передопераційну гормональну терапію для покращення результату операції із приводу болю у жінок з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Слід запропонувати післяопераційне гормональне лікування для покращення результату операції із приводу болю у жінок з ендометріозом, якщо вони не планують вагітність найближчим часом	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
ГРН рекомендує, щоб клініцисти приймали спільні рішення та враховували індивідуальні переваги, побічні ефекти, індивідуальну ефективність, вартість і доступність, вибираючи між гормональним і хірургічним лікуванням болю, пов'язаного з ендометріозом	GPP
ГРН рекомендує клініцистам обговорити немедичні стратегії для покращення якості життя та психологічного благополуччя жінок, які контролюють симптоми ендометріозу. Однак не можна дати жодних рекомендацій щодо будь-якого конкретного немедичного втручання (китайська медицина, харчування, електротерапія, акупунктура, фізіотерапія, фізичні вправи та психологічні втручання) для зменшення болю або покращення якості життя жінок з ендометріозом, оскільки потенційні переваги і шкода від нього незрозумілі	GPP

Розділ III. Лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом

Рекомендації щодо лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, узагальнено на рис. 3.

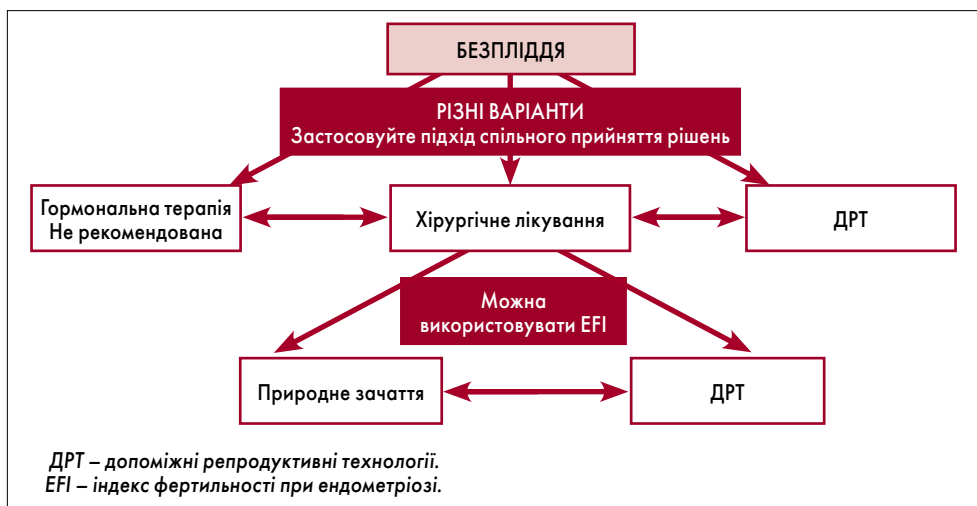


Рис. 3. Алгоритм лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом

Чи ефективна гормональна/медикаментозна терапія для лікування безпліддя, спричиненого ендометріозом?

У жінок із безпліддям та ендометріозом для покращення фертильності клініцисти не повинні призначати лікування пригніченням функції яєчників	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Жінкам, які бажають завагітніти, не слід призначати післяопераційну гормональну супресію з єдиною метою збільшити шанси на вагітність у майбутньому	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Жінкам, які не можуть спробувати завагітніти або вирішують не вагітніти відразу після операції, можна запропонувати гормональну терапію, оскільки вона не впливає негативно на їхню фертильність і покращує результат операції для усунення болю	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Жінкам із безпліддям та ендометріозом лікарі не повинні призначати пентоксифілін, інші протизапальні препарати або летрозол поза індукцією овуляції для збільшення шансів на настання природної вагітності	Сильна рекомендація ⊕○○○

Чи ефективна операція для збільшення ймовірності природної вагітності у жінок з ендометріозом?

Оперативну лапароскопію можна запропонувати як варіант лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, за переглянутою оцінкою ендометріозу I-II стадій Американського товариства репродуктивної медицини, оскільки вона покращує частоту збереження вагітності	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Клініцисти можуть розглянути оперативну лапароскопію для лікування безпліддя, пов'язаного з ендометріозом, оскільки це може збільшити шанси на природну вагітність, хоча дані порівняльних досліджень відсутні	Слабка рекомендація ⊕○○○
Хоча немає переконливих доказів того, що оперативна лапароскопія при глибокому ендометріозі покращує фертильність, вона може бути варіантом лікування у пацієток із симптомами, які бажають завагітніти	Слабка рекомендація ⊕○○○
ГРН рекомендує, щоб рішення про проведення операції ґрунтувалося на наявності або відсутності больових симптомів, віці та перевагах пацієнта, історії попередніх операцій, наявності інших факторів безпліддя, оваріальному резерві та оцінюваному індексу фертильності при ендометріозі (EFI)	GPP

Коментар. Жінок слід проконсультувати щодо їхніх шансів завагітніти після операції. Щоб визначити пацієнтів, яким можуть бути корисні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) після операції, слід використовувати EFI, оскільки він перевірений, відтворюваний та економічно ефективний. Необхідно взяти до уваги результати інших досліджень фертильності, наприклад аналіз сперми партнера.

Чи ефективна допоміжна репродукція при безплідді, пов'язаному з ендометріозом?

У безплідних жінок з ендометріозом I-II стадій клініцисти можуть проводити внутрішньоматкову інсемінацію (ВМС) зі стимуляцією яєчників замість вичікувальної терапії або лише ВМС, оскільки це збільшує частоту настання вагітності	Слабка рекомендація ⊕○○○
---	-----------------------------

Хоча значення ВМС у безплідних жінок з ендометріозом III-IV стадій із непрохідністю труб є невизначеним, можна розглянути можливість використання ВМС зі стимуляцією яєчників	Слабка рекомендація ⊕○○○
Допоміжну репродукцію можна проводити при безплідді, пов'язаному з ендометріозом, особливо якщо порушена функція маткових труб, якщо є чоловічий фактор безпліддя, у разі низького EFI та/або якщо інші методи лікування не дали результатів	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Спеціальний протокол для допоміжної репродукції у жінок з ендометріозом не може бути рекомендований. Протоколи як антагоністів, так і агоністів ГнРГ можуть бути запропоновані на основі вподобань пацієнтів і лікарів, оскільки не було продемонстровано жодної різниці у частоті настання вагітності чи народжуваності	Слабка рекомендація ⊕○○○
Жінки з ендометріозом можуть бути впевнені щодо безпечності ДРТ, оскільки частота рецидивів не підвищується порівняно із жінками, які не проходять ДРТ	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
У жінок з ендометріозом клініцисти можуть застосовувати антибіотикопрофілактику під час вилучення ооцитів, хоча ризик утворення абсцесу яєчника після аспірації фолікула є низьким	GPP

Чи ефективна медикаментозна терапія як доповнення до ДРТ при безплідді, спричиненому ендометріозом?

Розширене застосування агоністів ГнРГ перед застосуванням ДРТ для покращення частоти народжуваності у безплідних жінок з ендометріозом не рекомендовано, оскільки користь його не визначена	Сильна рекомендація ⊕○○○
Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати тривале застосування комбінованих гормональних контрацептивів/прогестагенів як попередню терапію до ДРТ для підвищення частоти живонародженості	Слабка рекомендація ⊕○○○

Чи ефективне хірургічне втручання як додаткова опція в комплексному лікуванні безпліддя, спричиненого ендометріозом?

Клініцистам не рекомендовано рутинно проводити хірургічне втручання перед застосуванням ДРТ для покращення показників народжуваності у жінок з ендометріозом I-II стадій, оскільки потенційні переваги не з'ясовані	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Клініцистам не рекомендовано рутинно проводити хірургічне втручання із приводу ендометріозу яєчників перед застосуванням ДРТ для покращення показників живонародженості, оскільки наявні дані не свідчать про користь, а хірургічне втручання, ймовірно, матиме негативний вплив на оваріальний резерв	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Хірургічне втручання із приводу ендометріозу перед застосуванням ДРТ може розглядатися як захід для купірування болю, пов'язаного з ендометріозом, або полегшення доступу до фолікулів	GPP
Рішення запропонувати хірургічне видалення глибоких ендометріодних уражень перед початком застосування ДРТ має ґрунтуватися, головним чином, на симптомах болю та бажанні пацієнтки, оскільки його ефективність щодо репродуктивного результату є невизначеною через відсутність рандомізованих досліджень	Сильна рекомендація ⊕○○○

Коментар. Щодо немедичних стратегій лікування безпліддя, то немає чітких доказів того, що будь-які немедичні втручання у жінок з ендометріозом будуть корисними для збільшення ймовірності вагітності. Не можна давати рекомендації щодо підтримки будь-яких немедичних втручань (харчування, китайська медицина, електротерапія, акупунктура, фізіотерапія, фізичні вправи та психологічні втручання) для підвищення фертильності у жінок з ендометріозом, оскільки їх потенційна користь і шкода неясні.

Чи є ендометріоз показанням для збереження фертильності (тканини яєчників/овоцитів)?

У разі поширеного ендометріозу яєчників клініцистам слід обговорити плюси і мінуси збереження фертильності із жінками з ендометріозом. Справжні переваги збереження фертильності у жінок з ендометріозом залишаються невідомими	Сильна рекомендація ⊕○○○
---	-----------------------------

Яким є вплив ендометріозу на вагітність та акушерські результати?

Пацієнткам не слід рекомендувати вагітність з єдиною метою лікування ендометріозу, оскільки вагітність не завжди призводить до покращення симптомів або зменшення прогресування захворювання	Сильна рекомендація ⊕○○○
Під час вагітності ендометріоз може змінюватися. У разі виявлення у вагітної атипичної ендометріозу при УЗД рекомендовано направити пацієнтку до центру з відповідною експертизою	Сильна рекомендація ⊕○○○

Коментар. Ускладнення, безпосередньо пов'язані з уже існуючими ендометріодними ураженнями, рідкісні, але, ймовірно, про них не повідомляють. Такі ускладнення можуть бути зумовлені їх децидуалізацією, утворенням/розтягуванням спайок і хронічним запаленням, пов'язаним з ендометріозом. Хоча й рідко, але вони можуть становити загрозу для життя стани, які можуть вимагати хірургічного лікування

Лікарі повинні знати, що у жінок з ендометріозом може бути підвищений ризик викидня у I триместрі та позаматкової вагітності	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Клініцисти повинні знати про ускладнення, пов'язані з ендометріозом під час вагітності, хоча вони доволі рідкісні. Оскільки такі знахідки ґрунтуються на дослідженнях низької/помірної якості, ці результати слід інтерпретувати з обережністю і наразі вони не вимагають посиленого допологового моніторингу або відмови жінки від вагітності	Сильна рекомендація ⊕⊕○○

Продовження на стор. 6.

Ендометріоз: заїглайн ESHRE 2022

Продовження. Початок на стор. 3.

Розділ IV. Рецидив ендометріозу

Рекомендації та інформація щодо ендометріозу й вагітності узагальнено на рис. 4.



Рис. 4. Ендометріоз та вагітність

Чи важлива вторинна профілактика рецидивів захворювання та хворобливих симптомів у пацієнток, які лікуються від ендометріозу?

Якщо хірургічне втручання показано жінкам з ендометріозом, клініцисти для вторинної профілактики дисменореї, диспареунії та неменструального тазового болю, пов'язаних з ендометріозом, повинні виконувати цистектомію яєчника замість дренування та електрокоагуляції. Однак слід враховувати ризик зменшення резерву яєчників	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Клініцистам слід розглянути можливість призначення після операції ЛНГ-ВМС (52 мг) або комбінованого гормонального контрацептиву протягом щонайменше 18-24 міс для вторинної профілактики дисменореї, пов'язаної з ендометріозом	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Після хірургічного лікування ендометріозу яєчників у жінок, які не планують вагітність найближчим часом, клініцистам рекомендовано запропонувати тривале гормональне лікування (наприклад, комбіновані гормональні контрацептиви) для вторинної профілактики ендометріозу та рецидиву пов'язаних з ендометріозом симптомів	Сильна рекомендація ⊕○○○
Для профілактики рецидиву глибокого ендометріозу та пов'язаних із ним симптомів можна розглянути тривале застосування післяопераційної гормональної терапії	Слабка рекомендація ⊕○○○
Клініцисти можуть пропонувати застосовувати ДРТ жінкам із глибоким ендометріозом, оскільки це, вочевидь, не підвищує частоту рецидивування ендометріозу саме по собі	Слабка рекомендація ⊕⊕⊕○

Як слід лікувати пацієнтів із рецидивуючим ендометріозом або рецидивуючими симптомами? Чи ефективна повторна операція при симптомах, пов'язаних з ендометріозом?

Будь-яке гормональне лікування або операція можуть бути запропоновані для лікування рецидивуючих больових симптомів у жінок з ендометріозом	Слабка рекомендація ⊕○○○
---	-----------------------------

Розділ V. Ендометріоз і підлітковий вік

Які діагностичні процедури необхідно застосувати у підлітків з можливим ендометріозом?

У підлітків клініцисти повинні ретельно зібрати анамнез, щоб визначити можливі фактори ризику ендометріозу, такі як обтяжений сімейний анамнез, обструктивні вади розвитку статевих органів, раннє менархе або короткий менструальний цикл	Сильна рекомендація ⊕○○○
Клініцисти можуть розглядати наявність ендометріозу у дівчат із (циклічними) пропусками занять у школі або з використанням оральних контрацептивів для лікування дисменореї	Слабка рекомендація ⊕○○○
У підлітків клініцисти повинні ретельно зібрати анамнез і розглянути наступні симптоми, що свідчать про наявність ендометріозу: • хронічний або ациклічний тазовий біль, особливо в поєднанні з нудотою, дисменореєю, дисхезією, дизурією, диспареунією • циклічний тазовий біль	Сильна рекомендація ⊕○○○

Коментар. За відсутності доказів у підлітків можна застосовувати рекомендації щодо клінічного обстеження дорослих.

ГРН рекомендує перед виконанням вагінального та/або ректального дослідження у підлітків обов'язково обговорити прийнятність цієї процедури з пацієнтом і його опікуном, беручи до уваги вік пацієнта та культурне походження	GPP
Трансвагінальне УЗД рекомендовано застосовувати у підлітків, у яких це доцільно, оскільки це дослідження ефективно при діагностиці ендометріозу яєчників. Якщо трансвагінальне дослідження не показано, можна розглянути МРТ, трансабдомінальне, трансперінеальне або трансректальне дослідження	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Сироваткові біомаркери (наприклад, СА-125) не рекомендовані для діагностики або виключення ендометріозу у підлітків	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
У підлітків із підозрою на ендометріоз, коли результати візуалізаційних досліджень негативні, а медикаментозне лікування (НПЗП та/або гормональні контрацептиви) не було успішним, можна розглянути можливість проведення діагностичної лапароскопії	Слабка рекомендація ⊕⊕○○

Чи потрібно діагностувати ендометріоз у підлітків підтверджувати гістологією?

Якщо виконується лапароскопія, клініцистам слід розглянути можливість взяття біопсії для гістологічного підтвердження діагнозу, хоча негативне гістологічне дослідження не повністю виключає захворювання	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
---	-----------------------------

Яке найкраще лікування у підлітків із (підозрюваним) ендометріозом?

У підлітків із тяжкою дисменореєю та/або болем, пов'язаним з ендометріозом, клініцисти повинні призначити гормональні контрацептиви або прогестагени (системно або за допомогою ЛНГ-ВМС) як гормональну терапію першої лінії, оскільки вони можуть бути ефективними та безпечними. Однак важливо зазначити, що деякі прогестагени можуть зменшувати мінеральну щільність кісткової тканини	Сильна рекомендація ⊕○○○
ГРН рекомендує клініцистам розглядати НПЗП як засіб лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, у підлітків із (підозрюваним) ендометріозом, особливо якщо гормональне лікування першої лінії не є варіантом	GPP
У підлітків із лапароскопічно підтвердженим ендометріозом і супутнім болем, у яких гормональні контрацептиви або терапія прогестагенами не дали результату, лікарі можуть розглянути можливість призначення агоністів ГнРГ на термін до 1 року, оскільки вони ефективні та безпечні в поєднанні з додатковою терапією	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
ГРН рекомендує у молодих жінок і підлітків, якщо розглядається лікування агоністами ГнРГ, застосовувати їх лише після ретельного розгляду та обговорення потенційних побічних ефектів і потенційних довгострокових ризиків для здоров'я з лікарем у закладі вторинного та третинного рівнів надання медичної допомоги	GPP
У підлітків з ендометріозом клініцисти можуть розглянути можливість хірургічного видалення ендометріозу уражень для лікування симптомів, пов'язаних з ендометріозом. Однак частота рецидивуючих симптомів може бути значною, особливо якщо після операції не призначається гормональне лікування	Слабка рекомендація ⊕○○○
ГРН рекомендує, якщо підліткам з ендометріозом показано хірургічне лікування, воно має проводитися лапароскопічно досвідченим хірургом і, за можливості, включати повне лапароскопічне видалення всіх наявних ендометріозних вогнищ	GPP
У підлітків з ендометріозом лікарі повинні розглянути післяопераційну гормональну терапію, оскільки це може пригнічувати рецидив симптомів	Сильна рекомендація ⊕○○○

Чи є ендометріоз у підлітків показанням для збереження фертильності (тканини яєчників/овоцитів)?

ГРН рекомендує інформувати підлітків з ендометріозом про потенційний шкідливий вплив ендометріозу яєчників і хірургічного втручання на резерв яєчників і майбутню фертильність	GPP
Існують варіанти збереження фертильності, і ГРН рекомендує інформувати підлітків про них, хоча справжня користь, безпека та показання у підлітків з ендометріозом залишаються невідомими	GPP

Розділ VI. Ендометріоз та менопауза

Чи активний ендометріоз під час менопаузи, і якщо так, то як слід лікувати симптоми?

Коментар. Клініцисти повинні знати, що ендометріоз все ще може бути активним/симптомним після менопаузи.

Чи є хірургічне/медикаментозне лікування ефективним і безпечним у жінок з ендометріозом в анамнезі?

Клініцисти можуть розглянути можливість хірургічного лікування у жінок у постменопаузі з ознаками ендометріозу та/або болем для гістологічного підтвердження діагнозу ендометріозу	Слабка рекомендація ⊕○○○
ГРН рекомендує, щоб клініцисти мали на увазі невизначеність ризику злоякісних новоутворень у жінок у постменопаузі. Якщо виявлено новоутворення в ділянці малого таза, обстеження та лікування слід проводити відповідно до національних рекомендацій з онкології	GPP

У жінок у постменопаузі з боєм, пов'язаним з ендометріозом, клініцисти можуть розглядати інгібітори ароматази як варіант лікування, особливо якщо операція неможлива	Слабка рекомендація ⊕○○○
--	-----------------------------

Чи ефективне та безпечне гормональне лікування для полегшення симптомів менопаузи у жінок з ендометріозом в анамнезі?

Клініцисти можуть розглянути комбіновану менопаузальну гормональну терапію для лікування симптомів постменопаузи у жінок (як після природної, так і після хірургічної менопаузи) з ендометріозом в анамнезі	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Клініцисти повинні уникати призначення тільки естрогенних препаратів для лікування вазомоторних симптомів у жінок у постменопаузі з ендометріозом в анамнезі, оскільки ці схеми можуть бути пов'язані з вищим ризиком злоякісної трансформації	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
ГРН рекомендує клініцистам продовжувати лікування жінок з ендометріозом в анамнезі після хірургічної менопаузи комбінованим естрогеном і прогестагеном принаймні до віку природної менопаузи	GPP

Чи піддаються жінки з ендометріозом більшому ризику серйозних проблем зі здоров'ям, пов'язаних із менопаузою?

Коментар. Клініцисти повинні знати, що жінки з ендометріозом, які пройшли ранню двобічну сальпінгофоректомію в рамках лікування, мають підвищений ризик зниження щільності кісткової тканини, деменції та серцево-судинних захворювань. Важливо також зазначити, що жінки з ендометріозом мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань незалежно від того, чи була у них рання хірургічна менопауза.

Розділ VII. Позатазовий ендометріоз

Клініцисти повинні знати про симптоми позатазового ендометріозу, такі як циклічний біль у ділянці плеча, циклічний спонтанний пневмоторакс, циклічний кашель або вузлики, розмір яких збільшується під час менструації	GPP
Багато обговорити діагностику та лікування позатазового ендометріозу в мультидисциплінарній групі у центрі з достатнім досвідом	GPP

Чи полегшує лікування позатазового ендометріозу симптоми?

Для абдомінального позатазового ендометріозу хірургічне видалення є кращим методом лікування, коли це можливо, для полегшення симптомів. Гормональна терапія також може бути варіантом, коли операція неможлива або неприйнятна	Слабка рекомендація ⊕○○○
При торакальному ендометріозі може бути запропоноване гормональне лікування. Якщо показано хірургічне втручання, воно має проводитися міждисциплінарною командою із залученням торакального хірурга та/або інших відповідних спеціалістів	Слабка рекомендація ⊕○○○

Розділ VIII. Безсимптомний ендометріоз

Чи є лікування корисним при випадковому виявленні безсимптомного ендометріозу?

ГРН рекомендує, щоб клініцисти інформували та консультували жінок про будь-які випадкові прояви ендометріозу	GPP
Клініцистам не слід рутинно проводити хірургічне видалення/абляцію при випадковому виявленні безсимптомного ендометріозу під час операції	Сильна рекомендація ⊕○○○
Клініцисти не повинні призначати лікування у жінок із випадковими знахідками ендометріозу	Сильна рекомендація ⊕○○○

Чи є довгострокове спостереження за жінками з безсимптомним ендометріозом корисним для запобігання несприятливим результатам?

Можна розглянути можливість проведення рутинного ультразвукового моніторингу безсимптомного ендометріозу	Слабка рекомендація ⊕○○○
--	-----------------------------

Розділ IX. Первинна профілактика ендометріозу

Чи важлива первинна профілактика ендометріозу?

Жінкам рекомендовано дотримуватися здорового способу життя та дієти, зменшивши споживання алкоголю, та здійснювати регулярну фізичну активність	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Користь гормональних контрацептивів для первинної профілактики ендометріозу не визначена	Слабка рекомендація ⊕⊕○○
Генетичне тестування у жінок із підозрою або підтвердженим ендометріозом слід проводити лише в рамках клінічних досліджень	Тільки для науковців-дослідників

Розділ X. Ендометріоз та онкологічні захворювання

Чи мають пацієнти з ендометріозом підвищений ризик раку?

Клініцисти повинні поінформувати жінок з ендометріозом, які цікавляться ризиками розвитку онкології у них, що це захворювання не пов'язане зі значно вищим ризиком онкології у цілому (рис. 5). Хоча ендометріоз асоційований із вищим ризиком раку яєчників, грудної та щитоподібної залоз, збільшення його абсолютного ризику порівняно із жінками в загальній популяції є низьким	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
--	-----------------------------

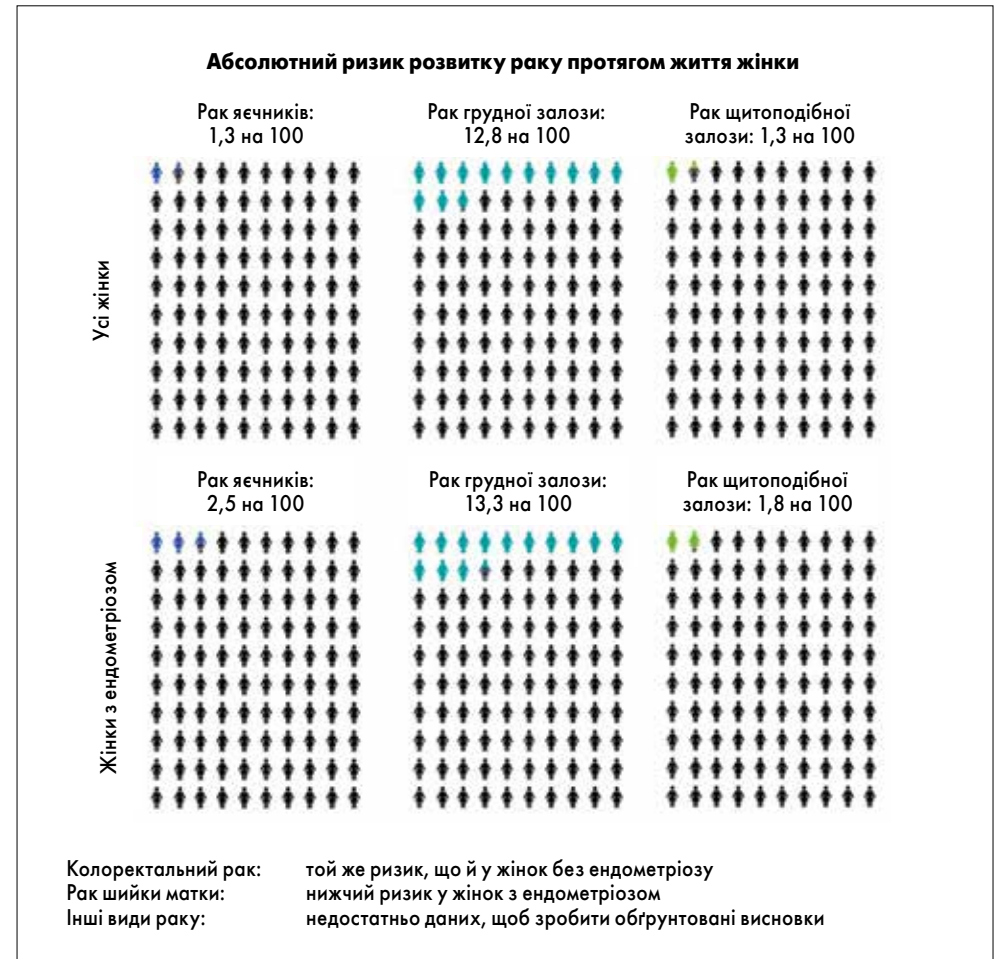


Рис. 5. Ендометріоз і рак

Яку інформацію можуть надати клініцисти жінкам з ендометріозом щодо ризику розвитку раку?

ГРН рекомендує клініцистам заспокоїти жінок з ендометріозом щодо ризику розвитку онкології та порекомендувати загальні заходи профілактики раку для зниження ризиків (уникнення куріння, підтримання нормальної ваги, регулярні фізичні вправи, дотримання збалансованої дієти зі збільшенням споживанням фруктів, овочів, рідким споживанням алкоголю та використання засобів захисту від сонця)	GPP
---	-----

Коментар. Виходячи з обмеженої літератури та суперечливих висновків, існує мало доказів того, що соматичні мутації у пацієток із глибоким ендометріозом можуть бути прогностичним фактором розвитку та/або прогресування раку яєчників.

Чи підвищує гормональне лікування ризик розвитку раку?

Клініцисти повинні заспокоїти жінок з ендометріозом щодо ризику злоякісних новоутворень, пов'язаних із застосуванням гормональних контрацептивів	Сильна рекомендація ⊕○○○
--	-----------------------------

Чи слід жінкам з ендометріозом проводити спостереження для виявлення злоякісних новоутворень?

У жінок з ендометріозом клініцистам не слід систематично проводити онкологічний скринінг поза існуючими популяційними рекомендаціями щодо скринінгу раку	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
Клініцисти можуть розглянути можливість онкологічного скринінгу відповідно до місцевих рекомендацій в окремих пацієнтів, які мають додаткові фактори ризику, наприклад обтяжений сімейний анамнез та специфічні зародкові мутації	GPP

Чи впливає операція із приводу ендометріозу на ризик раку в майбутньому?

Клініцисти повинні знати, що існують епідеміологічні дані, в основному щодо ендометріозу яєчників, які показують, що повне видалення видимих вогнищ ендометріозу може знизити ризик розвитку раку яєчників. Слід зважити потенційні переваги та ризики хірургічного втручання (захворюваність, біль та оваріальний резерв)	Сильна рекомендація ⊕⊕○○
--	-----------------------------

Реферативний огляд підготувала **Анна Хиць**

За матеріалами: Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. (2022) ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022 Feb 26; 2022(2): hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009

З М І С Т

ГІНЕКОЛОГІЯ

Ендометріоз: гайдлайн ESHRE 2022

Ендометріоз визнано однією з основних проблем сучасної гінекології, що стоїть перед науковцями. Актуальність її пов'язана не лише зі значною захворюваністю жінок різних вікових груп, а й із негативним впливом на реалізацію репродуктивної функції. Відповідно до сучасних даних, у понад 40% жінок, які страждають на ендометріоз, діагностується безпліддя. Крім того, ендометріоз значно знижує якість життя, оскільки асоціюється з такими симптомами, як біль внизу живота, болісні менструації, біль під час статевого акту та інфертильність. Ведення пацієнток з ендометріозом включає багато аспектів, від діагностики до лікування. У 2022 році Європейська асоціація репродукції людини та ембріології (ESHRE) презентувала оновлену настанову щодо менеджменту жінок з ендометріозом. Актуальні рекомендації відповідають на низку питань, пов'язаних з ендометріозом, включаючи підходи до діагностики та скринінгу у пацієнток групи високого ризику, а також тактику лікування. 3-7

Сучасні аспекти оптимальної терапії бактеріального вагінозу

Д.Г. Коньков

Бактеріальний вагіноз (БВ) є однією з найпоширеніших гінекологічних інфекцій, яка характеризується дисбалансом нормальної вагінальної мікрофлори. Дисбіоз сприяє росту патогенів, зокрема *Gardnerella vaginalis*, і формуванню біоплівки, які слугують захисною матрицею для цих бактерій, зумовлюючи резистентність до антибіотиків. З огляду на це вибір агентів, здатних руйнувати біоплівку, є сучасною стратегією терапії БВ. У рамках семінару «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога», який відбувся 18 травня, керівник навчально-тренінгового центру практичної підготовки лікарів (цикл «Акушерство і гінекологія»), професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Геннадійович Коньков представив доповідь про місце антисептиків, зокрема деквалінію хлориду, у терапії БВ. 17

Стандарт медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»

Наказ МОЗ України від 18.05.2023 р. № 928

Запальні захворювання органів малого таза посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності, особливо серед молодих жінок. У довгостроковій перспективі пацієнтки із ЗЗОМТ мають підвищений ризик рецидиву захворювання, безпліддя, пов'язаного з непрохідністю маткових труб, ектопічної вагітності та синдрому хронічного тазового болю, що вимагає виконання чітких і обґрунтованих вимог організації медичної допомоги для збереження репродуктивного здоров'я. . . . 20-25

Нестероїдні протизапальні препарати: роль у лікуванні запальних захворювань органів малого таза

У клінічній практиці больовий синдром є однією із провідних причин звернень по медичну допомогу. У пацієнтів гінекологічного профілю найбільш частим етіологічним фактором больового синдрому виступають запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), які складають групу інфекційно-запальних захворювань матки, маткових труб та прилеглих структур малого таза, що виникають у результаті висхідної інфекції з ендоцервіксу й можуть призводити не лише до значного дискомфорту, а й до розвитку ускладнень (хронічний тазовий біль, позаматкова вагітність, рецидивування тощо). ЗЗОМТ викликають занепокоєння у контексті як клінічної медицини, так і системи охорони здоров'я в цілому, оскільки можуть призводити до безпліддя в недиагностованих або погано лікованих випадках. 26

МЕТРО-АДНЕКС-ІН'ЕЛЬ
Лікарський засіб

Терапія хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів¹

Показання

- аднексит
- параметрит
- ендометрит
- вагініт
- дисменорея
- клімактеричний невроз

Дія

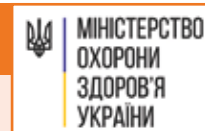
- протизапальна
- антиексудативна
- дезінтоксикаційна
- імунорегулююча

5 ампул по 1,1 мл Розчин для ін'єкцій

Metro-Adnex-Injeel
МЕТРО-АДНЕКС-ІН'ЕЛЬ
для внутрішньом'язових, підшкірних, внутрішньочеревних, внутрішньовенних ін'єкцій
Регістраційне посвідчення № UA2055/01/01

Інформація про лікарський засіб призначена для медичників і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повні переліки можливих побічних реакцій, чинних ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Metro-Adnex-Injeel, розчин для ін'єкцій, РП, № UA-2055/01/01 від 13.09.2019. Склад: діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Agria methylis D19-1,1ml, Agria methylis D30-1,1 ml, Agria methylis D200-1,1ml, Sinocylaga paterensis D200-2,2ml, Sinocylaga paterensis D19-2,2ml, Hydrogynum bichloatum D30-1,1ml, Lachesis D19-1,1ml, Lachesis D200-1,1ml, Lillium lancifolium D30-1,1ml, Lillium lancifolium D200-1,1ml, Lillium lancifolium D19-1,1ml, Lycoperidium clavatum D30-1,1ml, Lycoperidium clavatum D19-1,1ml, Lycoperidium clavatum D1000-1,1ml, Lycoperidium clavatum D200-1,1ml, Pulsatilla pratensis D200-1,65ml, Pulsatilla pratensis D1000-1,65ml, Pulsatilla pratensis D19-1,65ml, Pulsatilla pratensis D30-1,65ml, Vespa scabra D19-1,65ml, Vespa scabra D30-1,65ml, Vespa scabra D200-1,65ml; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: У людини можливі алергічні реакції, реакції у місці введення.
Література: 1. IJ. Lako «Antibiotikotoksicheskie preparaty i reproduktivnaya funktsiya zhenskoy, postmenopauzy»
https://pubs.rsc.org/doi/10.1039/C2TB20042A/abstract-73/antibiotikotoksicheskie-preparaty-i-reproduktivnaya-funktsiya-zhenskoy
Виробник: «Біологічне Хайнелтс Тейлс ІмБ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Маєть авторське Завданням ТОВ «МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» від 02.02.2023 р.

НОВИНИ МОЗ



Медичний канабіс на шляху до легалізації: Верховна Рада ухвалила відповідний законопроект

Верховна Рада України проголосувала у першому читанні за проект закону «Про регулювання обігу рослин роду конопль (Cannabis) у медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності для створення умов щодо розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування онкологічних захворювань та посттравматичних стресових розладів, отриманих внаслідок війни». Цей законопроект був розроблений Міністерством охорони здоров'я й підтриманий Кабінетом Міністрів України.

Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко висловив свою підтримку цьому рішення, наголосивши на його значенні для пацієнтів. За словами міністра, якісна медична допомога неможлива без доступу до всього спектра сучасних медичних технологій та засобів. Він також зазначив, що в Україні мільйони людей потребують ліків, що виготовляються з рослин роду конопль, і закон має забезпечити їм таку можливість.

У разі ухвалення закону Україна приєднається до 56 країн світу, де ліки на основі медичного канабісу доступні для пацієнтів, серед яких: Німеччина, Франція, Великобританія, США, Канада. Звичайно, для забезпечення належного застосування медичного канабісу мають бути створені всі умови для розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування та проведення наукових досліджень щодо ефективності конопель. Законопроект містить чітке визначення різних понять, пов'язаних із коноплею, таких як канабіс, смола канабісу, рослина канабісу. Він також встановлює вимоги щодо вирощування рослин роду конопль для різних цілей, ліцензування процесів та маркування продукції на основі канабісу. Контроль за використанням ліків на основі канабісу буде жорстким, подібним до того, який застосовується до наркотичних препаратів.

Використання ліків на основі канабісу вже підтверджено науковими дослідженнями для більш ніж 50 патологічних станів, включаючи неврологічні захворювання, захворювання травного тракту та побічні ефекти хіміотерапії й лікування ВІЛ/СНІД. Застосування медичного канабісу у цих випадках може полегшити страждання пацієнтів та поліпшити їх якість життя.

Загалом, прийняття закону про медичний канабіс в Україні відкриває нові перспективи для пацієнтів і лікарів. Це дозволить забезпечити доступ до ефективного лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями та іншими станами, де медичний канабіс може бути корисним.

Джерело: <https://moz.gov.ua>.

Н.Л. Боженко, к. мед. н., М.І. Боженко,

кафедра неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Мігрень у вагітних*

Період вагітності є непростим періодом для діагностування та лікування мігрені. З одного боку, вагітність може зумовити зменшення або зникнення симптомів мігрені, а з іншого – призводити до розвитку нових форм мігрені або погіршення вже наявних. Крім того, обмеження використання ліків, які можуть бути призначені для лікування мігрені, ускладнює процес лікування. У цій статті розглянуто актуальні підходи до діагностики й терапії вагітних із потенційною мігреною.

Ключові слова: мігрень, головний біль, фотофобія, фонофобія, мігрень з аурую, мігрень у вагітних.

Головний біль є дуже частою причиною звернення по медичну допомогу жінок дітородного віку. У проведеному в Норвегії дослідженні Head-HUNT 60% жінок віком ≤40 років повідомили, що впродовж останнього року відчували головний біль [1].

За Міжнародною класифікацією головного болю третього видання (ICHD-3), головний біль може бути як первинним, так і вторинним. До первинного головного болю належать мігрень, головний біль напруги, тригемінальні автономні цефалгії та інші форми, що не пов'язані з будь-якою іншою патологією. Вторинний головний біль, з іншого боку, виникає як симптом іншої патології, наприклад травми, інфекції або судинної патології головного мозку [2].

При цьому первинним головним болем, що найчастіше спонукає людину звернутися до лікаря, є мігрень. Саме мігрень є третім найпоширенішим захворюванням у світі з глобальною поширеністю до 14,7% (приблизно в одній із семи осіб). Зазвичай напади мігренозного головного болю вперше можуть виникати в молодому віці (18-50 років) [3].

У фертильному віці поширеність мігрені втричі вища у жінок, ніж у чоловіків. Зокрема, у цій віковій категорії приблизно 25% жінок мають мігренозні напади [4].

Імовірною причиною цього є гормони, асоційовані із жіночою статтю. Відомо, що коливання естрогену і прогестерону можуть провокувати напади мігрені, а тестостерон, навпаки, підвищує поріг депресії кортикального поширення (cortical spreading depression), яка є одним із первинних етапів мігренозного нападу [5].

Встановлення діагнозу мігрені

Більшість жінок мають напади мігренозного головного болю ще до вагітності. Проте багато з них не знають, що мають саме мігрень. Це пов'язано з низьким рівнем обізнаності щодо цього неврологічного захворювання як серед населення, так і серед лікарів.

Приблизно у 2% жінок мігрень уперше виникає під час вагітності. Як правило, це відбувається у I триместрі. Тож діагноз мігрені може бути встановлений як до, так і під час вагітності.

Встановлення діагнозу мігрені є процесом, що передусім передбачає детальний збір інформації про головний біль і супутні симптоми. Історія хвороби та опис її ознак можуть допомогти лікарю визначити наявність мігрені та виключити інші патології з подібними проявами. Збір інформації про частоту, тривалість, інтенсивність та інші характеристики нападів (зокрема, те, чи є супутні симптоми) є ключовим етапом діагностування мігрені. Для встановлення діагнозу використовують критерії мігрені відповідно до ICHD-3. Критерії для встановлення

діагнозу мігрені без аури і мігрені з аурую представлено в табл. 1 і 2 відповідно.

Дуже важливим етапом під час роботи з пацієнтом, якого турбує головний біль, є виявлення ознак, які свідчать про потенційний вторинний характер головного болю. Ці ознаки називають «червоними прапорцями» головного болю. У разі виявлення «червоних прапорців» або невідповідності головного болю критеріям первинного головного болю слід розглядати його як вторинний. Такі пацієнти потребують детального діагностичного пошуку і спостереження, оскільки деякі з форм вторинного головного болю пов'язані із загрозовими для життя станами.

«Червоні прапорці» при головному болю:

- перший, або найсильніший головний біль у житті, або «громоподібний» головний біль;
 - нові чи незрозумілі неврологічні ознаки/симптоми або недавня значна зміна картини головного болю, зокрема частоти і тяжкості;
 - головний біль, який завжди є одностороннім;
 - новий щоденний стійкий головний біль;
 - головний біль, який не реагує на терапевтичні втручання;
 - головний біль у новонароджених, у пацієнтів віком від 50 років або в осіб з онкопатологією чи ВІЛ-інфекцією;
 - головний біль, пов'язаний із лихоманкою, ригідністю м'язів шиї, папіломою, когнітивними порушеннями або змінами особистості;
 - комбінація епілептичних нападів і головного болю;
 - набряк диска зорового нерва;
 - погіршення головного болю в разі зміни положення тіла;
 - наростання інтенсивності головного болю, зокрема чітке прогресування попереднього типу головного болю.
- Ризик виникнення вторинного головного болю у вагітних підвищується внаслідок поєднання системних змін і гіперкоагуляції, що виникають під час вагітності. Тому вторинний характер головного болю виключають у жінок, які мають новий або рефрактерний головний біль під час вагітності, навіть якщо у них в анамнезі є мігрень.

Результати одного з досліджень продемонстрували, що у 35% вагітних жінок із гострим головним болем було діагностовано саме вторинний головний біль. У більшості випадків (51%) він був вторинним відносно гіпертензивних розладів вагітності (пreeклампсія, синдром зворотної задньої енцефалопатії [PRES] і еклампсії) [6].

Серед вагітних без головного болю в анамнезі та з появою нового або нетипового головного болю в кожній

третьої жінки цей головний біль буде пов'язаний із пре-еклампсією. Як правило, такий головний біль має дифузний постійний пульсуючий характер, від легкого до сильного за інтенсивністю. Його можуть супроводжувати затуманення зору, світлобоязнь, сплутаність чи зміна стану свідомості. Такі симптоми схожі із такими мігрені, за винятком того, що біль при мігрені частіше проявляється нападами одностороннього інтенсивного головного болю, а в разі прееклампсії – частіше є дифузним постійним головним болем середньої й високої інтенсивності.

У жінок із незначним підвищенням артеріального тиску через біль діагноз головного болю, пов'язаного із прееклампсією, підтверджується наявністю інших ознак захворювання: скотоми або інші проблеми із зором. Проте слід враховувати і той факт, що мігрень пов'язана зі збільшенням на 50% імовірності гіпертонічних розладів під час вагітності [7].

Деякі з ознак вторинного головного болю, із якими слід виконувати диференціальну діагностику головного болю у вагітних, представлено в табл. 3 [8].

Під час диференційної діагностики може бути доцільним використання додаткових діагностичних методів, зокрема нейровізуалізації. Власне, перевагу серед методів нейровізуалізації у вагітних видають магнітно-резонансній томографії (МРТ), оскільки ця процедура не піддає плід іонізуючому випромінюванню і не пов'язана з несприятливим впливом. Утім слід уникати застосування контрасту, за винятком випадків, коли його використання суттєво поліпшує ефективність діагностування захворювання та, ймовірно, може покращити результат лікування, оскільки гадоліній може мати негативний вплив на плід.

Також можливо виконувати комп'ютерну томографію (КТ), але слід враховувати хоч мінімальний, проте існуючий вплив іонізуючої радіації на плід під час її виконання. Люмбальна пункція не протипоказана під час вагітності, її слід виконувати після нейровізуалізації. Зокрема, нейровізуалізація перед проведенням люмбальної пункції необхідна для виключення наявності великого об'ємного ураження, що є протипоказанням до люмбальної пункції. Ця процедура є основним додатковим діагностичним методом у разі підозри на інфекційне захворювання нервової системи.

Навіть якщо у вагітної жінки характеристики нападів відповідають критеріям мігрені за ICHD-3 і відсутні основні «червоні прапорці», у разі появи нового головного болю під час вагітності або після пологів показано діагностичне оцінювання, яке передбачає аналіз причин головного болю, пов'язаних із вагітністю. Так, після 20 тижнів вагітності у жінок, які мають головний біль, завжди слід виключати прееклампсію [9].

Особливості перебігу мігрені під час вагітності та після пологів

У житті кожної жінки є стани, які супроводжуються змінами рівнів естрогену і прогестерону. Власне, у тих, хто страждає на мігрень, ці стани супроводжуються змінами перебігу захворювання. Менструація може бути тригером для окремих нападів. Хоча точний патофізіологічний механізм невідомий, перименструальні напади мігрені, ймовірно, пов'язані з раптовим зниженням рівня естрогену перед менструацією [10].

Стабільно високий рівень естрогену під час вагітності може зменшувати частоту нападів мігрені (із відновленням їх у післяпологовому періоді), а перехід до менопаузи часто провокує початкове почастішання головного болю з подальшим стійким поліпшенням.

Загалом, вагітність можна розглядати як сприятливий період для жінок, які страждають від мігрені, оскільки підвищений рівень естрогену та ендогенних опіоїдів збільшує больовий поріг, а стабільні рівні гормонів, що

Таблиця 1. Критерії встановлення діагнозу мігрені з аурую*

Мігрень з аурую — це клінічний синдром, діагностування якого передбачає наявність щонайменше двох нападів, що відповідають критеріям В і С:

В. Наявний один або більше із цих зворотних симптомів:

- Зорові
- Сенсорні
- Мовні
- Моторні
- Стовбурові
- Ретинальні

С. Наявні хоча б три із цих шести характеристик:

- Хоча б один симптом аури, який розвивається поступово протягом принаймні 5 хв
- Щонайменше два симптоми, які розвиваються поступово
- Кожен індивідуальний симптом триває від 5 до 60 хв
- Хоча б один симптом є унілатеральним
- Хоча б один симптом є позитивним
- Головний біль супроводжує ауру або настає через 60 хв після аури

* Адаптовано згідно з ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. URL: <https://ichd-3.org>.

Таблиця 2. Критерії встановлення діагнозу мігрені без аури*

Мігрень без аури — це клінічний синдром, діагностування якого передбачає щонайменше п'ять нападів, що відповідають критеріям В–D:

В. Головний біль, який триває від 4 до 72 год (без успішного лікування)

Проте однією помітною відмінністю між дітьми/підлітками і дорослими є те, що тривалість мігрені може становити всього 2 год

С. Головний біль має принаймні дві з таких характеристик:

- Одностороння локалізація
- Пульсуючий характер
- Помірна або висока інтенсивність
- Посилюється за рутинної фізичної активності або спричиняє її уникнення

D. Наявний щонайменше один із цих симптомів:

- Нудота і/або блювання
- Або обидва: фотофобія і фонофобія під час атаки

* Адаптовано згідно з ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. URL: <https://ichd-3.org>.

Продовження на стор. 10.

Мігрень у вагітних

Продовження. Початок на стор. 9.

більше не коливаються, усувають головний тригерний чинник нападів.

У більшості випадків симптоми мігрені справді спонтанно зменшуються під час вагітності. Як правило, жінки, які мають мігрень без аури, відчують позитивний вплив вагітності на перебіг мігрені більше, ніж ті, які мають мігрень з аурую. Мігрень з аурую виникає вперше під час вагітності частіше, ніж без аури. За даними проспективного дослідження, 47% жінок із мігренню відзначають полегшення перебігу мігрені зі зменшенням частоти нападів у I триместрі, 83% – у II триместрі та 87% – у III триместрі [10].

Полегшення перебігу мігрені під час вагітності можна очікувати у жінок: із менструальною мігренню або наявністю вираженого зв'язку нападів із менструальним циклом; із мігренню без аури; у тих, які відчують поліпшення в I триместрі.

Специфічною подією в післяпологовому періоді є падіння рівня естрадіолу в плазмі відразу після пологів і продовження його зменшення протягом наступних 12 год зі зниженням до понад 95%. Цей період також характеризується втомою, низьким і поганим сном, тривогою щодо материнства та психічним напруженням. Згадані чинники пов'язані із частою повторною появою мігрені, зокрема і в пацієнок, які відчули покращення або ремісію під час вагітності. Уже протягом 72 год після пологів мігрень повторюється у приблизно 4% жінок; частота рецидивів зростає до 30-40% упродовж першого тижня і до 50-60% – протягом першого місяця [11].

Після пологів частота рецидивів нападів мігрені зростає, особливо впродовж першого місяця. Грудне вигодовування має захисний ефект щодо повторної появи нападів. Жінки з менструальною мігренню найбільш схильні до наростання частоти й інтенсивності мігрені

після пологів. Натомість жінки, які годують грудьми, рідше мають мігренозні напади після пологів.

І мігрень, і вагітність пов'язані зі станом гіперкоагуляції. Вагітність пов'язана зі зміною гомеостазу, із підвищенням рівня прокоагулянтних і зниженням антикоагулянтних чинників та фібринолізу [6]. Тому слід звернути увагу на ризик серцево-судинних розладів, зокрема венозної тромбоемболії та ішемічного або геморагічного інсульту. Деякі із цих захворювань можуть бути пов'язані з прееклампсією, серйозним ускладненням вагітності, для якого характерні гіпертензія, протеїнурія або інші ознаки органної недостатності. Цей стан частіше виникає саме в осіб із мігренню порівняно з тими, хто її не має. Крім того, жінки, у яких мігрень загострилася під час вагітності, мають у 13 разів вищий ризик гіпертонічних розладів, ніж ті, у яких вона не проявлялася або зменшилася. Попри сприятливий вплив вагітності на перебіг мігрені, клініцисти мають бути уважними щодо можливих серцево-судинних ускладнень, які частіше розвиваються у пацієнтів цієї групи [9].

Хоча вагітність зазвичай вважається «безпечним періодом» для жінок із мігренню, дослідження, представлене Nirit Lev на конгресі Європейської академії неврології (EAN) 2021 року, продемонструвало, що у вагітних жінок із мігренню частіше розвивається цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, тромбози, вони мають більше ускладнень під час і після пологів.

Зокрема, L. Meese, доктор медичних наук, акушер-гінеколог (Університет Арізони, Фінікс, США), зазначила: «Вагітні жінки часто відчувають полегшення одного виду головного болю – мігрені – через підвищення рівня естрадіолу. Майже у половини пацієнок мігрень полегшилася вже у I триместрі, і в понад 83% – до III триместру. Для акушерів це означає, що можна фактично припинити профілактичне лікування пацієнок під час вагітності».

Лікування мігрені під час вагітності

Попри те що в значній частині жінок частота нападів мігрені значно зменшується, а частину напади взагалі не турбують під час вагітності, лікування мігрені в цей період є справжнім викликом для лікаря.

На сьогодні не існує клінічних рекомендацій щодо лікування мігрені у вагітних. Основна проблема полягає в тому, що не було проведено масштабних досліджень щодо безпеки препаратів для згаданої групи пацієнтів, що значно обмежує арсенал терапевтичних можливостей лікаря. Така ситуація пов'язана з тим, що саме з етичних міркувань 1977 року Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) впровадило політику проти клінічних досліджень I-ї й 2-ї фази за участю вагітних.

Оскільки даних щодо погіршення прогнозу вагітності внаслідок нападів головного болю станом на сьогодні також немає, то основним постулатом під час вибору тактики лікування у цієї групи пацієнтів залишається принцип «не зашкодь».

Аналіз ліків, які надавачам медичних послуг у США комфортно призначати вагітним, виявив, що це парацетамол (100%) і кофеїн (94%). Респонденти опитування відчували себе менш комфортно, уперше рекомендуючи профілактичне лікування мігрені вагітним пацієнткам, порівняно з вищим рівнем прийнятності в разі продовження вже призначеного профілактичного лікування (63%). Для превентивної терапії лікарям найкомфортніше було призначати препарати магнію і немедикаментозні методи. Майже 40% респондентів повідомили, що вони зазвичай звертаються до фахівців із головного болю для лікування мігрені під час вагітності [12]. Такий підхід пов'язаний із браком достатньої кількості даних щодо безпеки застосування більшості ліків під час вагітності. Є лише одне якісне рандомізоване клінічне дослідження, у якому вивчали можливість лікування головного болю у вагітних за допомогою метоклопраміду та дифенгідраміну [13].

Важливо пам'ятати, що кожен випадок мігрені є індивідуальним, тому і лікування слід підбирати відповідно для кожної вагітної жінки з мігренню. У табл. 4 представлені деякі препарати, застосовувані для лікування мігрені

Ліки	Інформація про безпеку під час вагітності
Парацетамол	Достатньо доказів безпеки. Немає збільшеного ризику вроджених вад, абортів або викиднів. Випадки підтвердженого внутрішньоутробного закриття артеріальної протоки зареєстровані при застосуванні у III триместрі вагітності; збільшений ризик порушень дихання в ранньому дитинстві, якщо вагітна часто приймає парацетамол. Тривале використання та застосування у III триместрі пов'язані зі збільшеним ризиком розвитку розладу дефіциту уваги
Димедрол (дифенгідрамін)	Достатньо доказів безпеки. Немає збільшеного ризику вроджених вад або інших негативних наслідків; можливість виникнення передчасних пологів, якщо вагітна тривалий час приймає димедрол у III триместрі
Лідокаїн (підшкірно)	Обмежені дані; наявні дослідження не підтвердили збільшеного ризику вроджених вад; дослідження на тваринах не вказали на тератогенний вплив
Метоклопрамід	Достатньо доказів безпеки. Багато досліджень; препарат не збільшує ризик негативних наслідків під час вагітності. Може спричинити екстрапірамідні ознаки та метемоглобінемію у новонароджених, якщо вагітна використовує метоклопрамід під час пологів
Нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, напроксен, диклофенак)	Тільки у II триместрі! Використання в I триместрі пов'язане зі збільшеним ризиком абортів. Застосування у III триместрі може спричинити передчасне закриття артеріальної протоки. Для ібупрофену є найбільше даних щодо безпеки
Триптани	Є кращі докази безпеки, ніж для барбітурату буталбіталу. Не спостерігається збільшеного ризику виникнення вад розвитку плода. Дані досліджень різняться щодо можливого збільшення ризику передчасних пологів. Найдостовірніші дані отримано для ризатриптану, суматриптану та наратриптану
Преднізолон (короткої дії)	Імовірно, безпечний за нечастого та короткотривалого застосування. Слід уникати форм із пролонгованим вивільненням. Є збільшений ризик виникнення вад губи або піднебіння та низької ваги при народженні; такий ризик більше пов'язаний із хронічним, а не з епізодичним використанням препарату; необхідний моніторинг немовляти з приводу гіпоадrenalізму, якщо вагітна тривалий час приймає преднізолон
Слід уникати використання у вагітних!	
Ерготи (препарати алкалоїдів ріжків), аспірин, індометацин, опіати	
Примітка. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією препарату. * Адаптовано згідно з Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. Headache. 2020. Vol. 60, № 1. P. 200-16.	

в загальній популяції, і відома на сьогодні інформація щодо безпеки їх використання під час вагітності.

Нещодавно опубліковано результати дослідження, яке продемонструвало, що прийом триптанів під час вагітності не підвищує ризик розвитку розладів із дефіцитом уваги та гіперактивністю у дітей. «Ці результати мають трохи заспокоїти жінок, які задумуються про прийом препаратів цього класу під час вагітності», – зазначила в інтерв'ю виданню Medscape Medical News автор дослідження Hedwig Nordeng, докторка філософії, професор і керівник дослідницької групи з фармако-епідеміології та безпеки ліків в Університеті Осло, Норвегія. Вона наголосила на необхідності обговорювати з пацієнтками не лише ризики застосування ліків під час вагітності, але й «ризиків нелікування тяжкої та виснажливої мігрені як для жінки, так і для її майбутньої дитини» [14].

Причина	Ключові особливості
Субарахноїдальний крововилив	<ul style="list-style-type: none"> Раптовий сильний головний біль, досягає свого піку за секунди («громоподібний» головний біль) Супроводжується блюванням та зміною стану свідомості
Артеріальна дисекція	<ul style="list-style-type: none"> Сильний і стійкий біль, раптовий початок Унілатеральний біль (іпсилатерально до розриву)
Прееклампсія	<ul style="list-style-type: none"> Гестаційна гіпертензія (артеріальний тиск >140/90 мм рт. ст.) Протеїнурія (більше не є обов'язковою ознакою) Прогресуючий, сталий біль у голові Зорові симптоми, зокрема скотома
Еклампсія	<ul style="list-style-type: none"> Симптоми прееклампсії, а також судом
Синдром задньої енцeфалопатії (PRES)	<ul style="list-style-type: none"> Повільний початок болю, що змінюється протягом 12-48 год, тупий біль, двобічна локалізація в ділянці потилиці Зміна стану свідомості Супроводжується змінами зору, судомами, нудотою/блюванням Фокальні неврологічні ознаки
Тромбоз синусів мозку	<ul style="list-style-type: none"> Раптовий початок («громоподібний» головний біль) або виникає поступово, рефрактерний біль Виникає або посилюється внаслідок фізичного навантаження Пов'язаний зі зміною психічного статусу й/або наявні неврологічні ознаки під час огляду

* Адаптовано згідно з Parikh S.K. et al. Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. Prog Brain Res. 2020 Vol. 255. P. 275-309. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.07.011. Epub 2020 Aug 18.

Поява нових досліджень, які б вивчали застосування ліків під час вагітності, може суттєво розширити можливості допомоги вагітним із мігренню.

Арсенал профілактичного лікування мігрени у вагітних ще менший, ніж купірування нападів. Є декілька немедикаментозних підходів до превентивного лікування мігрени у вагітних жінок. Зокрема, можна знизити частоту нападів мігрени завдяки уникненню тригерів. До таких можуть належати: стрес, погане харчування, недостатній сон, певні харчові продукти, запахи, світло та звук. Тригери є індивідуальними.

Для визначення персональних тригерів доцільно використовувати щоденник головного болю. Застосування психотерапії, зокрема поведінкової терапії або когнітивної поведінкової терапії, теж може допомогти зменшити частоту нападів мігрени. Альтернативні методи лікування, зокрема акупунктура, масаж, йога тощо, також можуть мати позитивний вплив на перебіг мігрени в деяких пацієнтів.

Можливості превентивного медикаментозного лікування мігрени у вагітних дуже обмежені. Розглядаючи варіанти превентивного медикаментозного лікування, бачимо потенційні негативні наслідки всіх препаратів для плода. Багато експертів розглядають використання пропранололу як препарату вибору у цієї групи пацієнтів [15]. Проте й у разі застосування пропранололу обсерваційні дослідження за участю вагітних продемонстрували невелике підвищення ризику відставання у внутрішньо-утробному розвитку, малого розміру плаценти і вроджених аномалій. Неонатальна брадикардія, пригнічення дихання та гіпоглікемія можуть виникати в разі прийому пропранололу на пізніх строках вагітності.

За даними оцінювання інших превентивних ліків, вони пов'язані з іще вищими ризиками для плода, або їхня дія є не вивченою для цієї групи пацієнтів. Як опцію можна розглянути застосування так званих природних профілактиків мігрени: коензиму Q₁₀, вітаміну B₂. Інформації про побічні ефекти в разі використання цих препаратів у фізіологічних дозах на сьогодні немає.

Ще однією опцією для превентивного лікування мігрени у вагітних може бути використання пристроїв неінвазивної нейростимуляції та нейромоделювання, наприклад, Cefaly®, gammaCore Sapphire™ чи SpringTMS®. Їх застосовують локально, за відсутності метаболізму фармакологічних засобів в організмі, тому потенційно вони є ідеальними кандидатами для використання під час вагітності. Проте необхідні подальші дослідження для визначення їхньої безпечності та ефективності при застосуванні у вагітних [8].

Терапевтичною опцією для лікування рефрактерної мігрени під час вагітності можуть бути блокади периферичних нервів. Для превентивного лікування мігрени у вагітних слід уникати вальпроєвої кислоти, препаратів ромашки, топірамату, ботулінотоксину типу А, лізіноприлу, кандесартану.

Жінки, які годують грудьми, також мають враховувати безпеку ліків проти мігрени для своїх немовлят. Багато препаратів, які використовують для лікування мігрени, можуть проникати у грудне молоко матері, потенційно завдаючи шкоди дитині.

Парацетамол, ібупрофен, диклофенак і деякі триптани вважаються достатньо безпечними під час лактації, тоді як для напроксену та індометацину є менше доказів безпечності, а аспірин взагалі не рекомендований [15].

Ібупрофен часто називають оптимальною опцією, оскільки його концентрація у грудному молоці є дуже низькою, навіть при застосуванні матер'ю дози 400 мг кожні 6 годин.

Метоклопрамід також можна використовувати у пацієнток згаданої групи. Серед засобів для превентивного лікування мігрени перевагу віддають пропранололу, верапамілу і препаратам магнію [8]. Тож, перш ніж призначити будь-який препарат для лікування мігрени у вагітної жінки, обов'язково необхідно обговорити з нею можливі ризики та користь застосування ліків.

Література

1. Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K., Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: The head-HUNT study. *Headache*. 2009. Vol. 49, № 6. P. 851-9.

2. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [Internet] [cited 2020 Mar 24]. URL: <https://ichd-3.org>.
3. Боженко М.І., Негрич Т.І., Боженко Н.Л., Негрич Н.О. Головний біль. Київ: Медкнига, 2019.
4. Victor T., Hu X., Campbell J., Buse D., Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Mar 14]. Vol. 30, № 9. P. 1065-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713557>.
5. Eikermann-Haerter K., Baum M.J., Ferrari M.D. et al. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *Ann Neurol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 14]. Vol. 66, № 4. P. 564-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847904>.
6. Robbins M.S., Farmakidis C., Dayal A.K., Lipton R.B. Acute headache diagnosis in pregnant women. *Neurology*. 2015. Vol. 85, № 12. P. 1024-30.
7. Skajaa N., Szépligeti S.K., Xue F., Sørensen H.T. et al. Pregnancy, Birth, Neonatal, and Postnatal Neurological Outcomes After Pregnancy With Migraine. *Headache*. 2019. Vol. 59, № 6. P. 869-79.
8. Parikh S.K., Delbono M.V., Silberstein S.D. Managing migraine in pregnancy and breastfeeding [Internet]. 1st ed. *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V. 2020. Vol. 255 P. 275-309. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.011>.
9. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S., Mana O., Benedetto C. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 14]. Vol. 40, № 1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880362/>.
10. Van Casteren D.S., van den Brink A.M., Terwindt G.M. Migraine and other headache disorders in pregnancy [Internet]. 1st ed. Vol. 172, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2020. P. 187-199. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64240-0.00011-8>.
11. Hoshiyama E., Tatsumoto M., Iwanami H. et al. Postpartum migraines: a long-term prospective study. *Intern Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 14]. Vol. 51, № 22. P. 3119-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154716>.
12. Verhaak A., Bakaysa S., Johnson A. et al. Migraine treatment in pregnancy: A survey of comfort and treatment practices of women's healthcare providers. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Mar 14]. Vol. 63, № 2. P. 211-21. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14436>.
13. Childress K.M.S., Dothager C., Gavard J.A., Lebovitz S., Laska C., Mostello D.J. Metoclopramide and Diphenhydramine: A Randomized Controlled Trial of a Treatment for Headache in Pregnancy when Acetaminophen Alone Is Ineffective (MAD Headache Study). *Am J Perinatol*. 2018. Vol. 35, № 13. P. 1281-6.
14. Triptans in Pregnancy and ADHD in Kids: New Reassuring Data [Internet]. [cited 2023 Mar 14]. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/975526>.
15. Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache*. 2020. Vol. 60, № 1. P. 200-16.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете:

- ♦ через редакцію, написавши листа на адресу: podpiska@health-ua.com або за телефоном +380504107262;
- ♦ через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>;
- ♦ у будь-якому поштово-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 – 4 рази на рік
Вартість передплати на 1 місяць – 158,94 грн
Вартість передплати на півріччя – 318,88 грн
Вартість передплати на рік – 631,76 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



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платіжжю: ТОВ «МАЗІ»	Період	Сума
	Код ЄДРПОУ [38391849] Пр [UA413510050000026006636475400] МФО: 351005	місяців	
Касир	Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»	(2023 р.)	
	Платіжник: П.Л.Б.		
Помітний індекс та адреса платіжжю		Дата «___» ___ 20__ р.	
КВІТАНЦІЯ	Отримувач платіжжю: ТОВ «МАЗІ»	Період	Сума
	Код ЄДРПОУ [38391849] Пр [UA413510050000026006636475400] МФО: 351005	місяців	
Касир	Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»	(2023 р.)	
	Платіжник: П.Л.Б.		
Помітний індекс та адреса платіжжю		Дата «___» ___ 20__ р.	

З М І С Т

АКУШЕРСТВО

Мігрень у вагітних

Н.Л. Боженко, М.І. Боженко

Період вагітності є непростим періодом для діагностування та лікування мігрени. З одного боку, вагітність може зумовити зменшення або зникнення симптомів мігрени, а з іншого – призводити до розвитку нових форм мігрени або погіршення вже наявних. Крім того, обмеження використання ліків, які можуть бути призначені для лікування мігрени, ускладнює процес лікування. У статті розглянуто актуальні підходи до діагностики й терапії вагітних із потенційною мігренью. 9-11

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Фітохімічні онкопротектори — нові можливості профілактики естроген-залежних гіперпроліферативних захворювань

Н.А. Гайструк

Онкологічні захворювання залишаються серйозною проблемою в масштабах світової жіночої популяції, тому раннє виявлення та профілактика є ключовими аспектами контролю їх поширення. Сучасні дані демонструють, що фітохімічні сполуки, які містяться в рослинах, можуть знижувати ризик розвитку онкологічної патології за рахунок блокування карциногенезу, пригнічення проліферації пухлинних клітин, сприяння апоптозу та запобігання утворенню нових кровеносних судин у пухлинах. У статті розглянуто роль комплексу біологічно активних речовин Брасілен Брест у профілактиці естроген-залежних гіперпроліферативних захворювань. 13

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

О.С. Зотов

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі реєструють понад два мільйони нових випадків раку грудної залози (РГЗ). В останні десятиліття досягнуто значного прогресу в ранній діагностиці, лікуванні та профілактиці РГЗ. Натомість проблема прогнозування перебігу РГЗ залишається відкритою. Наразі з'являється все більше доказів того, що на ризик розвитку і прогресування РГЗ впливають численні метаболічні порушення. Про роль метаболічних факторів у виникненні та прогресуванні РГЗ нашої редакції розповів лікар-онкохірург вищої категорії, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов. 14-15

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Набута гемофілія А: недостатньо діагностований і недостатньо керований стан

Набута гемофілія А (НГА) є геморагічним розладом, спричиненим аутоімунним процесом, коли аутоантитіла атакують власний фактор згортання крові VIII (FVIII). Це рідкісне, але потенційно смертельне захворювання. На відміну від вродженої, набута гемофілія характеризується раптовою появою аутоантитіл, які нейтралізують FVIII. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що НГА зазвичай розвивається у пацієнтів старшої вікової групи (від 60 років). У деяких випадках аутоантитіла до FVIII виникають у жінок наприкінці вагітності або після пологів. 18

Дисгормональні порушення жіночої репродуктивної системи в реаліях воєнного часу

Н.А. Гайструк

У сучасному світі, де стрес є неодмінною складовою нашого повсякденного життя, жіноче здоров'я стає предметом особливої уваги. Постійне психоемоційне напруження може впливати на регуляцію гормонів, спричиняючи дисбаланс у роботі репродуктивної системи. Крім того, стрес може сприяти розвитку серйозних гінекологічних захворювань, таких як кисти, кістоми та непліддя. У рамках IV міжнародного конгресу «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» професор кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Наталія Анатоліївна Гайструк представила доповідь «Стрес-індуковані дисгормональні порушення репродуктивної системи у жінок. Досвід біорегуляційної корекції в реаліях воєнного часу», у якій висвітлила власний досвід ведення пацієнток даного профілю в умовах перманентного стресу. 19

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. Венцківський**, 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. Панийків**, 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**
 Відділ реклами **+38 (095) 940 47 55**
 Фінансовий відділ **fin@health-ua.com**
 Відділ передплати та розповсюдження .. **+38 (050) 410 72 62**
podpiska@health-ua.com

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.

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

E-mail: zu@health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «ПРИНТ-ІНК», офіс 1, вул. Зодчих, 50а, м. Київ, 03162

Підписано до друку липень 2023 р.

Замовлення № 0266 Наклад 12 750 прим.

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

Н.А. Гайструк, д. мед. н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Фітохімічні онкопротектори: нові можливості профілактики естрогензалежних гіперпроліферативних захворювань

Онкологічні захворювання залишаються серйозною проблемою в масштабах світової жіночої популяції, тому раннє виявлення та профілактика є ключовими аспектами контролю їх поширення. Сучасні дані демонструють, що фітохімічні сполуки, які містяться в деяких рослинах, можуть знижувати ризик розвитку онкологічної патології за рахунок блокування канцерогенезу, пригнічення проліферації пухлинних клітин, сприяння апоптозу та запобігання утворенню нових кровоносних судин у патологічно змінених тканинах. У статті розглянуто роль фітохімічних онкопротекторів у профілактиці й лікуванні гіперпроліферативних захворювань.

Ключові слова: естрогензалежні гіперпроліферативні захворювання, фітохімічні онкопротектори, індол-3-карбінол, епігаллокатехін-3-галлат, екстракт прутняку, Брасілен Брест.

Одними з найпоширеніших онкологічних захворювань є злоякісні новоутворення жіночої репродуктивної системи. Від загальної чисельності онкохворих жінки репродуктивного віку (15-49 років) складають майже третину (27,5%) [1]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2020 рік показник захворюваності на рак грудної залози становив 77,1 випадку на 100 тис. жіночого населення, на рак тіла матки – 35,9 і на рак шийки матки (РШМ) – 20,6 [2]. У структурі онкогінекологічних захворювань сьогодні значне місце належить також гіперпроліферативним патологіям, до яких відносять міому матки, генітальний ендометріоз, гіперплазію ендометрія.

У патогенезі цих захворювань важливу роль відіграє абсолютна або відносна гіперестрогенія, за якої взаємодія естрогенів та специфічних естрогенних рецепторів у клітинах-мішенях забезпечує активацію експресії чутливих до естрогену генів, частина з яких контролює процес клітинної проліферації, що запускає гіперпластичні процеси. Крім того, на стимуляцію клітин естрогензалежних органів та систем до патологічного росту значною мірою впливає порушення

балансу метаболітів естрогенів, зокрема 2-ОН- та 16 α -гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1). При цьому високий рівень останнього шляхом утворення міцних ковалентних зв'язків з естрогенними рецепторами збільшує тривалість естрогензалежного проліферативного сигналу, зумовлюючи пошкодження ДНК клітин та зміну метаболічного геному [3].

Конверсія метаболітів естрогенів здійснює монооксигеназна система печінки, представлена ферментами цитохрому P450 (CYP450). Основне завдання цих ферментів – каталізація утворення гідрокси-похідних різних ксенобіотиків, що полегшує їхню розчинність і виведення із сечею. CYP450 сімейства 1 (CYP1) каталізує приєднання гідроксилу у 2-му й 16-му положеннях вуглецю в молекулі естрогену (Е1), сприяючи утворенню 2-гідроксіестрогену (2-ОНЕ1). Інший фермент надроддини цитохромів P450, CYP1B1, каталізує 16 α -гідроксилювання естрогену з утворенням 16 α -ОНЕ1. Ця ізоформа ферменту індукується канцерогенами та пестицидами. Доведено, що метаболіти 2-ОНЕ1 і 16 α -ОНЕ1 мають абсолютно протилежні біологічні ефекти: 2-ОНЕ1 не впливає на проліферацію клітин, натомість як 16 α -ОНЕ1, навпаки, стимулює ріст клітин

і є агоністом естрогенів. Вивчення функцій цих двох метаболітів дало змогу виявити однозначний зв'язок між рівнем 16 α -ОНЕ1 і ризиком розвитку пухлин в естрогензалежних тканинах [4]. Численні експерименти *in vivo* довели необхідність підтримання такого балансу між цими метаболітами, за якого концентрація 2-ОНЕ1 має перевищувати 16 α -ОНЕ1 щонайменше у два й більше разів. Відношення 2-ОНЕ1 до 16 α -ОНЕ1 (2/16 α) є біомаркером, надійним діагностичним критерієм при визначенні ризику та прогнозу розвитку естрогензалежних пухлин.

У контексті розгляду естрогензалежних гіперпроліферативних процесів в організмі жінки на особливу увагу заслуговують фітохімічні онкопротектори – специфічні речовини, які мають здатність блокувати проліферативну активність клітин. Їхня роль у корекції естрогензалежних процесів гіперпроліферації широко описана у статтях, опублікованих в електронних базах даних, таких як MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Google Scholar, що свідчить про їх значущість у лікуванні й профілактиці онкологічних захворювань.

Особливу увагу сьогодні приділяють глюкозинолатам, які є природними компонентами багатьох рослин. Зокрема, глюкобрасини містять майже всі представники родини хрестоцвітих. Основними представниками сімейства хрестоцвітих є брокколи, брюссельська, цвітна й білокачанна капуста, кольрабі, бруква, редис і крес-салат. Хрестоцвіті рослини мають унікальний хромосомний набір глюкозинолатів – елементів, які є попередниками фітонутрієнтів. Відповідно, їх використання може значно знизити ризик раку.

Результати сучасних досліджень демонструють, що терапевтичні концентрації фітонутрієнтів мають виражений позитивний ефект на гіперпластичні процеси, зокрема ці речовини сприяють вибірково інгібуванню росту пухлинних клітин та індукції апоптозу [5-7]. Однією з таких речовин є індол-3-карбінол (ІЗС), біоактивна сполука, яка активує різні протипухлинні ефекти. За більш ніж десятирічну історію досліджень ІЗС продемонстровано, що ця речовина має високу вибірково протипухлинну активність щодо багатьох типів клітин [4].

Епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) є основним і найпотужнішим поліфенолом зеленого чаю. Протипухлинні активності EGCG присвячено багато досліджень, результати яких продемонстрували, що він чинить потужну дію проти ряду пухлинних клітин людини, а саме проявляє інгібуючі властивості щодо ключових механізмів росту пухлини за рахунок блокування модуляції сигнальних шляхів, що беруть участь у клітинній проліферації, трансформації, запаленні, апоптозі, окисному стресі та інвазії [8, 9]. Доведено, що EGCG здатний блокувати цитокіни інтерлейкіну 8, фактора некрозу пухлини α , ядерного транскрипційного фактора NF- κ B, які є основними факторами запалення і проліферації. Ці фактори завжди присутні при мастопатіях, доброякісних і злоякісних новоутвореннях. У дослідженнях на тваринах показано, що, крім антиоксидантних властивостей, поліфеноли зеленого чаю можуть пригнічувати проліферацію та ангиогенез пухлини, а також стимулювати ферменти детоксикації, які мають протипухлинний ефект [4].

Сучасні дані щодо ефективності й безпечності лікування онкогінекологічної патології



Н.А. Гайструк

демонструють, що на фоні застосування EGCG відзначаються позитивні результати, зокрема збільшення показників виживаності без прогресування та загальної виживаності у пацієнток онкологічного профілю [10, 11].

Важливе місце на сьогодні також займає екстракт прутняку, який володіє дофамінергічною активністю завдяки здатності зв'язуватися з D₂-рецепторами гіпоталамусу, що веде до пригнічення вивільнення пролактину. Останніми роками в літературі описано вплив екстракту прутняку на інгібування естрогензалежного сигнального шляху клітинної проліферації та здатність впливати на активацію генів, які беруть участь у процесі диференціювання клітин і апоптозі. У результаті цієї дії усувається дисбаланс між естрадіолом та прогестероном, що запобігає розвитку гіперестрогенії. Купірування гіперпролактинемії веде до нормалізації процесів клітинної проліферації та апоптозу у грудній залозі та зменшення вираженості больового синдрому при мастодінії [12, 13].

Окремим чином хотілося б відмітити вітамін Е, який є добре відомим інгібітором перекисного окислення ліпідів і потужним антиоксидантом, що захищає клітини від окисного пошкодження ДНК і мутагенезу, тим самим запобігаючи виникненню деяких пухлин. Так, у метааналізі X. Hu et al. (2017) було показано, що існує значний зворотний зв'язок між споживанням вітаміну Е і його рівнем у крові та ризиком розвитку неоплазії шийки матки [14]. Отже, за достатньої кількості вітаміну Е в організмі можливе зниження ризику цервікальної неоплазії.

Сучасним збалансованим комплексом фітонутрієнтів є дієтична добавка **Брасілен Брест**, яка крім ІЗС має у своєму складі екстракт прутняку, EGCG, вітамін Е та метіонін. За рахунок синергічної дії цих складових прийом **Брасілен Брест** сприяє нормалізації гормонального балансу, запобігаючи розвитку гіперпластичних захворювань жіночої репродуктивної системи.

Загальновідомо, що метіонін, який є незамінною амінокислотою, завдяки взаємодії з молекулою аденозинтрифосфору кислоти забезпечує утворення аденозилметіоніну. Останній необхідний для функціонування катехол-О-метилтрансферази – ферменту, що бере участь у процесі метилювання катехолестрогенів. Відомо також, що пригнічення експресії гена катехол-О-метилтрансферази призводить до зростання ризику розвитку естрогензалежних пухлин [15].

Згідно з рекомендаціями щодо застосування, **Брасілен Брест** використовується з метою нормалізації гормонального балансу жіночої статевий системи, запобігання розвитку естрогензалежних гіперпластичних процесів у репродуктивних органах жінки, а також при передменструальному синдромі. Рекомендована доза – 1 капсула 1-2 рази на добу до або під час їди. Тривалість вживання зазвичай становить 1-3 місяці.

Отже, відомі на сьогодні дані досліджень, у яких вивчався механізм дії фітохімічних онкопротекторів, дозволяють використовувати корисні властивості компонентів спеціалізованих нутрицевтиків для корекції естрогензалежних гіперпроліферативних процесів в організмі жінки та поліпшити якість життя. Важливо також при менеджменті пацієнтів дотримуватися індивідуального підходу, який враховує всі фактори ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

СУЧАСНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ГАРМОНІЙНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

МЕТІОНІН

ІНДОЛ-3-КАРБІНОЛ

✓ ЗМЕНШЕННЯ ЯВИЩ БОЛЮ, НАБРЯКУ ТА ДИСКОМФОРТУ В МОЛОЧНІЙ ЗАЛОЗІ^{1,2}

✓ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЕСТРОГЕНЗАЛЕЖНИХ ТКАНИН³

✓ РЕГРЕСІЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗМІН^{3,4}

EGCG

ПРУТНЯК

ВІТАМІН Е

Склад 1 капсули:

- Индол-3-карбінол – 200 мг (mg)
- Экстракт прутняку – 40 мг (mg)
- Епігаллокатехін (EGCG) – 50 мг (mg)
- Вітамін Е (50%) – 50 мг (mg)
- Метіонін – 125 мг (mg)



* Мається на увазі вплив кожного з компонентів складу на окремі ланки гіперпроліферативних процесів естрогензалежних тканин.
1. Wurtke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomedicine. – 2003.
2. Yun-Ju Huang, Kai-Lee Wang, Hsin-Yuan Chen, Yi-Fen Chiang, Shih-Min Hsia. Protective Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Endometrial, Breast, and Ovarian Cancers // Biomolecules – 2020. – V. 10 (11). – P. 1481.
3. Rahman K.M., Alartha O., Sarkar F. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells // Nutr. Cancer. – 2003. – №4. – P. 101–112.
4. Зайченко Г. В., Горюнова Н. О., Сніжана О. С., Зайченко В. С., Равашина Т. Б. Фармакодинаміка і спектр дії індол-3-карбінолу. БSN 2077-4214. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 3 (145).
Матеріал є спеціалізованим та адресованим фахівцям сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. З повною інформацією про дієтичну добавку «БРАСІЛЕН БРЕСТ» можна ознайомитися в листку-вкладці для застосування. Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: індол-3-карбінол – 200 мг (mg), екстракт прутняку – 40 мг (mg), епігаллокатехін-3-галлат – 50 мг (mg), вітамін Е (50%) – 50 мг (mg), метіонін – 125 мг (mg); допоміжні речовини: наповнювачі: лактоза; оболонка капсули: желатин. Форма випуску: Упаковка містить 30 капсул (2 блістери по 15 капсул). Витяг з листка-вкладки до застосування: рекомендується як додаткове джерело індол-3-карбінолу, епігаллокатехін-3-галлату, вітаміну Е, метіоніну та екстракту прутняку, з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз у жінок. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати жінкам по 1 капсулі 1-2 рази на добу до або під час їди. Принадність вживання становить 1-3 місяці. Протипоказання: період вагітності та годування груддю, індивідуальна нестерпимість компонентів. Виробник: ЦИДІОНА Д.О. 75320.
ФІТМІТЕК
КОМПАНІЯ ФАРМБРЕНДІВ
вул. Ліпа, 73, Грнаниця, Боснія і Герцеговина Виготовлено на замовлення: ТОВ «Мітек», 03057, м. Київ, вул. Металістів, 16, тел. (044) 495-29-29.

Метаболічний синдром як чинник розвитку і перебігу раку грудної залози

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі реєструють понад два мільйони нових випадків раку грудної залози (РГЗ). В останні десятиліття досягнуто значного прогресу в ранній діагностиці, лікуванні та профілактиці РГЗ. Натомість проблема прогнозування перебігу РГЗ залишається відкритою. Наразі з'являється все більше доказів того, що на ризик розвитку і прогресування РГЗ впливають численні метаболічні порушення. Про роль метаболічних факторів у виникненні та прогресуванні РГЗ нашої редакції розповів лікар-онкохірург вищої категорії, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов.



О.С. Зотов

Шановний Олексію Сергійовичу, ви є одним із провідних мамологів-онкологів в Україні. Розкажіть, будь ласка, про сучасний стан проблеми РГЗ.

— РГЗ сьогодні є важливою не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Це пов'язано з частотою цього захворювання й тими наслідками, які воно зумовлює для суспільства. РГЗ є найпоширенішим раком у жінок загалом. Ось лише деякі статистичні показники, що свідчать про неабияку важливість проблеми РГЗ у сучасному світі. Це найчастіше діагностований рак у жінок у 140 зі 184 країн світу. У світовій популяції на РГЗ зараз припадає кожен четвертий випадок раку у жінок. З 2008 року захворюваність на РГЗ зросла більш ніж на 20%, а смертність — на 14%: у 2020 році у світі майже у 2,3 млн жінок діагностували РГЗ, а 685 тис. померли від нього. Через кожні 14 с у світі у жінки діагностують це захворювання. З усіх випадків РГЗ приблизно 0,5-1,0% випадків виявляють у чоловіків.

Рівень захворюваності на РГЗ найвищий в економічно розвинених країнах, проте у країнах, що розвиваються, спостерігається непропорційна частка смертей від цієї патології. Смертність від РГЗ мало змінювалася з 1930-х по 1970-ті роки. Підвищення виживаності почалося у 1980-х роках у розвинених країнах після впровадження програм раннього виявлення захворювання у поєднанні з розробкою і застосуванням нових ефективних методів лікування. Це дозволило до 2020 року знизити смертність від РГЗ на 40%; темпи щорічного зниження смертності досягли 2-4%. Якщо щорічне зниження смертності в усьому світі складе 2,5%, то у період між 2020 і 2040 роками можна буде уникнути 2,5 млн смертей від цього захворювання.

Наразі виживаність при РГЗ протягом щонайменше 5 років після встановлення діагнозу коливається від понад 90% у країнах із високим рівнем доходу до 66% в Індії та 40% у Південній Африці. У США загальна п'ятирічна відносна виживаність становить 99% при локалізованому захворюванні, 86% — при місцево-поширеному та 30% — за наявності віддалених метастазів (рис.).

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році РГЗ був уперше діагностований у 12 736 жінок і 88 чоловіків, померли від цієї хвороби 4940 жінок і 38 чоловіків. У жінок на 1,2% зросла пропорційна кількість захворювань — до 21,5%. Не прожили одного року 8,7% пацієнтів з уперше виявленим раком у 2020 році.

Зареєстрований у Національному канцер-реєстрі рівень загальної смертності від злоякісних новоутворень грудної залози у 2020 році знизився порівняно з таким у 2019 році (-8,6%).

Підсумовуючи ці статистичні дані, слід відзначити, що на тлі постійного зростання у світі рівня захворюваності на РГЗ економічно успішні країни демонструють сталу тенденцію до зниження смертності. На жаль, у нашій країні обидва показники протягом останніх десятиріч зростали з деякою тенденцією до зниження останніми роками. При цьому слід зважати на обмеженість інформації через окупацію частини територій; можливо, певний вплив мала і пандемія COVID-19.

Відомо, що ендокринні та метаболічні чинники відіграють одну з ключових ролей у розвитку РГЗ. Спираючись на ваш багаторічний досвід, розкажіть, будь ласка, який вплив справляє метаболічний синдром на ризик розвитку РГЗ.

— Концепцію впливу метаболічних порушень на ризик виникнення злоякісних новоутворень вперше висунув німецький біохімік Отто Варбург майже сторіччя тому, проте вона залишалася без належної уваги протягом тривалого часу. Відновлення інтересу до цієї концепції пов'язано із впровадженням молекулярних досліджень в онкологічну практику. На теперішній час вплив метаболічних порушень — ожиріння, гіперінсулінемії та метаболічного синдрому (МС) — на ризик виникнення і прогресування РГЗ доведено в низці досліджень.

Вперше термін «метаболічний синдром» був запропонований М. Ханефельдом і У. Леонгардом у 1981 році й використовувався для позначення випадків поєднання різних порушень обміну речовин. У 1988 році Г. Рівен

на основі власних спостережень і узагальнення результатів досліджень інших авторів висунув гіпотезу, згідно з якою абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця є проявами одного патологічного стану, названого ним синдромом Х.

У 1989 році Д. Каплан ввів термін «смертельний квартет»: поєднання цукрового діабету, ожиріння, гіпертензії та ішемічної хвороби серця, — оскільки сукупність цих патологічних станів значно скорочує тривалість життя. У 1992 році С. Хаффнер запропонував позначити вищеописаний комплекс порушень обміну речовин терміном «синдром інсулінорезистентності», адже цей термін найточніше відображає етіологію даного стану.

У 2000 році Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) запропонувала присвоїти метаболічному синдрому власний шифр (277.7) і назву (дисметаболічний синдром Х) у Міжнародній класифікації хвороб дев'ятого перегляду. Проте сьогодні у вітчизняній і зарубіжній літературі найчастіше використовують терміни «метаболічний синдром» і «синдром інсулінорезистентності».

Існує понад 20 визначень МС, але, на наш погляд, найбільш повною є дефініція, запропонована в 2005 році Міжнародною діабетичною федерацією (IDF). Так, МС (синдром Рівена, SIR, дисметаболічний синдром Х) — це поєднання абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії (зниження концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності і гіпертригліцеридемія), артеріальної гіпертензії, порушень системи гемостазу та хронічного субклінічного запалення.

Експерти ВООЗ (2005) визнали МС новою пандемією XXI століття, яка охоплює економічно розвинуті країни і може спричинити демографічну катастрофу в країнах, що розвиваються.

МС має велике медико-соціальне значення. Це, з одного боку, зумовлено його поширеністю в загальній популяції (14-24%), з іншого — в епідеміологічних дослідженнях показано, що у хворих із МС значно частіше розвиваються і/або швидше прогресують захворювання серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, гепатобіліарної системи, пухлини різної локалізації (рак легень, грудної залози, ендометрія та яєчника), цукровий діабет 2 типу.

Результати метааналізів свідчать, що чоловіки з МС мають підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярного, колоректального раку і раку жовчного міхура, а жінки — раку ендометрія, підшлункової залози, колоректального і гепатоцелюлярного раку, а також РГЗ у постменопаузі. У метааналізі дев'яти незалежних когорт за участю 97 277 жінок спостерігався позитивний зв'язок між МС і ризиком РГЗ (Bhandari R. et al., 2014). Подібним чином у нещодавньому метааналізі 17 когортних досліджень за участю 602 195 жінок зафіксовано зв'язок між МС і підвищеним ризиком розвитку РГЗ (Guo M. et al., 2019).

Концепція МС за минулі роки зазнала еволюційних перетворень, але її ідея залишилася незмінною — виділення пацієнтів із високим ризиком, у яких профілактичні заходи (зміна способу життя і застосування лікарських препаратів) дозволяють домогтися зворотного

розвитку патологічних проявів.

Які гіпотези існують щодо взаємозв'язку МС та РГЗ?

— Наявні кілька гіпотез, які пояснюють взаємозв'язок МС та РГЗ у постменопаузі. Перша гіпотеза ґрунтується на здатності жирової тканини грудних залоз збільшувати локальну концентрацію естрогенів шляхом периферичної ароматизації андрогенів. Друга гіпотеза базується на мітогенному впливі інсуліну й інсуліноподібного фактора росту на епітелій грудних залоз. Третя гіпотеза впливає зі здатності жирової тканини виконувати ауто-, пара- й ендокринну регуляцію, секретиючи велику кількість біологічно активних речовин, дія яких зумовлює різноманітні ефекти, зокрема потенційно канцерогенні.

Естрогени відіграють ключову роль у процесах проліферації та диференціації епітелію грудних залоз, тим самим не тільки регулюють нормальний ріст і розвиток останніх, а й сприяють виникненню та прогресуванню РГЗ. Підвищення концентрації естрогенів та/або збільшення рецепторів до них в епітелії грудних залоз значно збільшує ризик розвитку РГЗ. Найбільш переконливим, але опосередкованим доказом ролі естрогенів у виникненні РГЗ у жінок із МС є пряма залежність між підвищенням їх концентрації в периферичній крові у період постменопаузи та збільшенням індексу маси тіла. Проте ця залежність спостерігається лише у постменопаузі, оскільки гіперестрогенемія як наслідок ожиріння не характерна для жінок у пременопаузі.

Активні дослідження у цьому напрямі тривають, уточнюються окремі механізми канцерогенезу на тлі МС, з'являються нові наукові факти.

Чи впливає МС, зокрема такі його ключові компоненти, як ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, на ефективність терапії РГЗ та частоту післяопераційних ускладнень?

— Діагностика МС найчастіше ґрунтується на консенсусі IDF та Американської кардіологічної асоціації/Національного інституту серця, легень і крові 2009 року. Згідно із цим документом, діагноз МС встановлюють, якщо у пацієнта наявні три або більше із зазначених критеріїв:

- 1) рівень сироваткових тригліцеридів ≥ 150 мг/дл або пацієнт приймав гіполіпідемічні препарати;
- 2) вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові < 50 мг/дл або застосування гіполіпідемічних препаратів;
- 3) рівень систолічного артеріального тиску ≥ 130 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску ≥ 85 мм рт. ст. або застосування антигіпертензивних препаратів;
- 4) вміст глюкози в плазмі крові натще ≥ 100 мг/дл або використання гіпоглікемічних засобів;
- 5) у хворого діагностовано абдомінальне ожиріння.

Сучасне лікування РГЗ — багатокомпонентний процес, який включає різні види

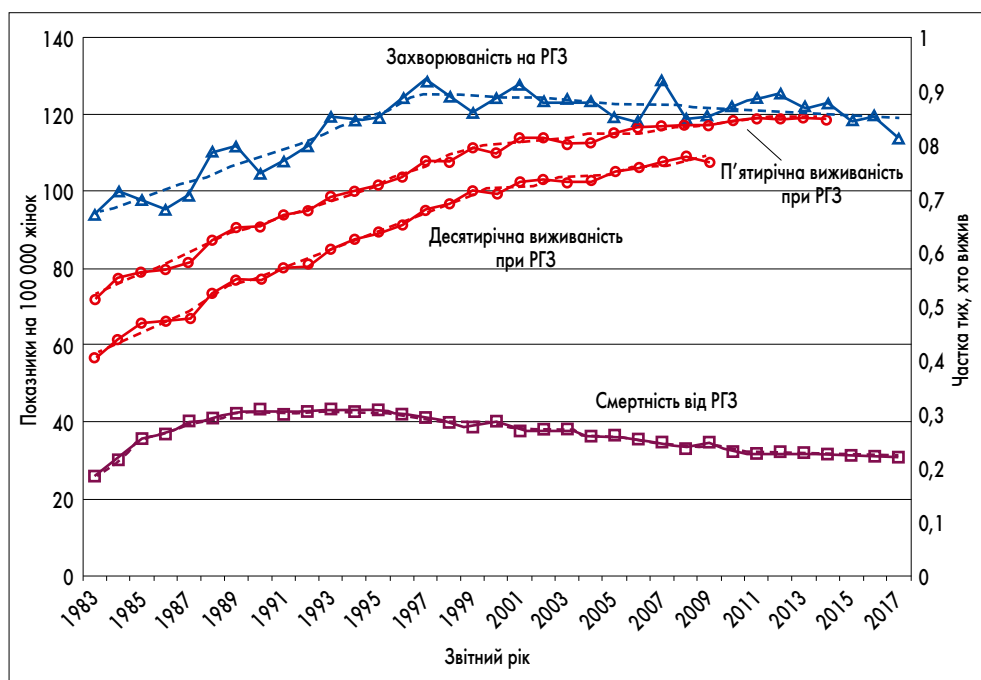


Рис. Динаміка захворюваності та смертності від РГЗ у США. Спостерігається стійке зростання захворюваності з подальшою стабілізацією, а також невпинне зниження смертності поряд із покращенням виживаності

впливу на пухлину з метою її контролю – хірургічне втручання, променевою терапією, медикаментозне лікування (хімотерапію, ендокринотерапію, таргетну терапію тощо). Кожен із цих методів лікування зазнав значних змін останніми десятиріччями, збагатився новими підходами і технологіями. Інколи їх застосування пов'язано з підвищенням токсичності лікування і, відповідно, підвищеними вимогами до загального стану здоров'я пацієнток.

Супутня патологія у вигляді МС інколи обмежує онколога у виборі безпечних методів лікування – як хірургічного, так і консервативного. Трапляється, що оптимальне співвідношення безпечності лікувального методу та його ефективності схиляється не на користь останнього. Дуже прикро буває, коли ми не можемо використати найефективніше лікування через коморбідну патологію пацієнтки.

Беззаперечним також є факт, що багато складових МС, зокрема порушення толерантності до глюкози, ожиріння, артеріальна гіпертензія, є факторами підвищеного ризику інтра- й післяопераційних ускладнень як із боку серцево-судинної системи (подекуди небезпечних для життя), так і менш серйозних, але істотних (проблеми із загоєнням післяопераційної рани, затримка початку ад'ювантного лікування і реабілітаційних заходів).

Вказані фактори мають також економічні наслідки: збільшення частоти ускладнень і тривалості лікування, непрацездатності жінок, підвищення навантаження на бюджет системи охорони здоров'я і соціального забезпечення, а також фінансових витрат особисто пацієнток та їх домогосподарств.

Крім того, деякі лікарські засоби, які застосовують у системній протипухлинній терапії РГЗ, посилюють інсулінорезистентність – основну патогенетичну ланку МС. Наприклад, дексаметазон, який використовують при хімотерапії, викликає гіперглікемію. Прийом тамоксифену (стандартного засобу ад'ювантної терапії гормоночутливого РГЗ) у пацієнток із надлишковою масою тіла в постменопаузі призводить до зниження чутливості до інсуліну майже у 7 разів і підвищення частоти виникнення цукрового діабету 2 типу порівняно із жінками, які не приймають тамоксифен.

Чи доцільна, на вашу думку, корекція МС, зокрема нормалізація маси тіла, дієтотерапія та підвищення фізичної активності, з метою профілактики РГЗ?

– З появою інформації про патогенетичний зв'язок МС із розвитком і перебігом РГЗ, з огляду на потенційну зворотність першого, з'явилася можливість дійсно знизити захворюваність на вказану онкопатологію. Крім того, компенсація МС (а також цукрового діабету 2 типу) у пацієнток із РГЗ може бути відносно недорогим і ефективним способом зниження смертності.

Корекція порушень обміну речовин при МС включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи. Серед немедикаментозних методів лікування МС, що впливають на ризик і прогноз РГЗ, найбільша кількість доказів ефективності була отримана для дієтотерапії та підвищення фізичної активності. Докладний опис фармакологічних впливів при МС виходить за рамки нашого інтерв'ю.

Дослідження у цьому напрямі були проведені й у нашій клініці онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (дисертаційна робота Р.В. Люботи). У результаті було встановлено, що МС є фактором ризику розвитку РГЗ і погіршує прогноз перебігу останнього. У хворих на РГЗ наявність МС корелює з більшими розмірами первинної пухлини, меншим ступенем диференціації та часом до віддаленого метастазування.

У дослідженні вивчено вплив перорального цукрознижувального засобу класу бігуанідів метформіну на ефективність неоад'ю-

вантної протипухлинної терапії (НПТ) як один зі шляхів оптимізації лікування хворих на РГЗ із МС. Встановлено, що застосування метформіну у пацієнток із РГЗ та МС під час проведення НПТ сприяє зниженню глікемії натще в середньому на 14% та концентрації тригліцеридів у сироватці крові в середньому на 18% порівняно з початковим рівнем. Призначення метформіну хворим на РГЗ із МС одночасно з проведенням НПТ порівняно з пацієнтами з МС, які отримували стандартне неоад'ювантне медикаментозне лікування, сприяє збільшенню кількості випадків клінічно повного регресування пухлини на 21,5% та часткового регресування – на 31,0%; зниженню частоти прогресування РГЗ на фоні цитостатичного лікування – на 15,5%; зростанню кількості клінічно значущих відповідей (повне регресування + часткове регресування) на проведені лікування – на 52,5%; підвищенню частоти виконання органозберігаючих операцій – на 26,5%; збільшенню кількості пацієнток із повним морфологічним регресуванням (V ст. лікувального патоморфозу) – на 20,5%.

Зазначу, що в експериментальних дослідженнях доведено: метформін чинить певний протипухлинний ефект, зумовлений активацією аденозинмонофосфат-залежної протеїнкінази (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), яка відіграє ключову роль в енергетичному балансі клітини. Активція AMPK призводить до гальмування анаболічних процесів (пригнічення неоглюкогенезу в гепатоцитах і ліполізу в адипоцитах, зниження синтезу білка шляхом пригнічення мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) і запуску процесів катаболізму у клітині (підвищення гліколізу, окиснення жирних кислот), зупинки клітинного циклу у фазі G0-/G1 та стимуляції р53-залежної аутофагії клітини. Крім того, метформін здатний безпосередньо (без участі AMPK) блокувати білок mTOR, який стимулює біосинтез білків і сприяє росту та проліферації клітин, проявляючи тим самим антипроліферативну активність.

Існують дані про зниження ефективності деяких цитостатиків (антрациклінів, препаратів платини) у пацієнтів із МС внаслідок розвитку вторинної резистентності, утім в експериментальних дослідженнях застосування метформіну і статинів сприяло подоланню останньої. Це ще один шлях, яким адекватна корекція МС у пацієнток із РГЗ може підвищити ефективність системної терапії і, як наслідок, значно поліпшити довгострокові результати лікування.

Ті методи лікування МС, які на відміну від метформіну не мають прямого антимітогенного й антипроліферативного ефекту, можуть опосередковано впливати на канцерогенез (зниження гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, нормалізація маси тіла, ліпідного спектра крові та ін.).

В умовах інформаційного перевантаження, недостатньої міждисциплінарної інтеграції клініцисти (як онкологи, так і кардіологи, ендокринологи) не завжди чітко розуміють особливості ведення пацієнтів із поєднаною патологією. Наприклад, користь поведінкової та медикаментозної корекції МС як засобу поліпшення довгострокових результатів лікування РГЗ може бути неочевидною.

Проте на сьогодні встановлено, що у хворих на РГЗ із МС можуть мати місце зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, підвищення частоти післяопераційних ускладнень і зменшення загальної та безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами без МС. Тому адекватна корекція МС може стати додатковим напрямом спеціального лікування, а також засобом первинної і вторинної профілактики РГЗ.

Підготувала **Анна Хиць**



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



Для жіночої чистоти



- Деквалінію хлорид включений до альтернативної схеми лікування бактеріального вагінозу – 6 днів по 10 мг (IUSTI 2018)¹
- Широкий спектр бактерицидної та фунгіцидної дії²
- Рівень доказовості ефекту терапії – А (I)³
- Можна порівняти за ефективністю з кліндамицином³
- Короткий курс лікування – всього 6 днів²
- Зручний режим дозування – 1 вагінальна таблетка на ніч²
- Дозволений на всіх термінах вагітності і при годуванні груддю²
- Якість від КВЗ – іспанська субстанція, стандарт GMP

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Феміклін»: Склад: 1 таблетка вагінальна містить 10 мг деквалінію хлориду; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат. Показання. Вагінальні інфекції бактеріального та грибового походження (наприклад бактеріальний вагіноз та кандидоз). Трихомоніаз. Санація перед гінекологічними втручаннями та пологами. Протиположення. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Вирази епітелію піхви і шийки матки. Дитячий вік. Особливості застосування. Феміклін містить допоміжні речовини, що повністю не розчиняються. Залишки таблеток і/або можна знайти на спідній білизні. На ефективність препарату це не впливає. Іноді у випадках, коли спостерігається сухість піхви, існує можливість того, що вагінальна таблетка не розчиниться і виділяється з піхви цілою. Як наслідок таке лікування не є ефективним. Для запобігання цьому, перед тим як вводити таблетку у суху піхву, можна зволожити таблетку невеликою кількістю води. Пацієнткам слід використовувати гігієнічні прокладки або щоденні прокладки. Препарат не змінює кольору білизни. Пацієнткам слід рекомендувати щоденно мити спідню білизну та прати її при температурі не менше 80 °С. Застосування у період вагітності або годування груддю. Феміклін можна застосувати у період вагітності або годування груддю. Проте, як і щодо лікарських засобів у цілому, слід дотримуватися обережності при призначенні Фемікліну вагітним у I триместрі вагітності. Дані, отримані при застосуванні деквалінію хлориду вагітним, у т. ч. дані постмаркетингових досліджень, вказують на відсутність жодних небезпечних впливів деквалінію хлориду на вагітність або здоров'я плода/новонародженого. Немає даних щодо проникнення деквалінію хлориду у грудне молоко. З огляду на низьку вагінальну абсорбцію деквалінію хлориду та той факт, що лікування триває лише 6 днів, побічний вплив на плід або новонародженого є малоімовірними. Спосіб застосування та дози. Рекомендується застосовувати 1 вагінальну таблетку щодня протягом 6 днів. Вагінальну таблетку вводять глибоко у піхву ввечері перед тим, як лягти спати. Краще це зробити лежачи на спині, ледь зігнувши ноги. Під час менструації лікування слід припинити і продовжити після її припинення. Необхідно продовжувати лікування, навіть якщо вже немає відчуття дискомфорту (свербіж, виділення, запах). Лікування, що триває менше 6 днів, може призвести до рецидиву. Курс лікування – 6 днів. Діти. Оскільки дані щодо безпеки та ефективності застосування деквалінію хлориду дітям (віком до 18 років) обмежені, не рекомендується призначати препарат пацієнтам даної вікової категорії. Упаковка. По 6 таблеток у блистері; по 1 блистеру в паці. Категорія відпуску. Без рецепта.

1. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, Werner Mendling and Jorgen S Jensen.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Феміклін.

3. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review (Werner Mendling, Ernst Rainer Weissenbacher, Stefan Gerber, Valdas Prasauskas, Philipp Grob) Arch Gynecol Obstet (2016) 293:469–484.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua.
РП МОЗ України №UA/17193/01/01 від 24.01.2019.

Сучасні аспекти оптимальної терапії бактеріального вагінозу

Бактеріальний вагіноз (БВ) є однією з найпоширеніших гінекологічних інфекцій, яка характеризується дисбалансом нормальної вагінальної мікрофлори. Дисбіоз сприяє росту патогенів, зокрема *Gardnerella vaginalis*, і формуванню біоплівки, які слугують захисною матрицею для цих бактерій, зумовлюючи резистентність до антибіотиків. З огляду на це вибір агентів, здатних руйнувати біоплівку, є сучасною стратегією терапії БВ. У рамках семінару «Клінічні керівництва для акушера-гінеколога», який відбувся 18 травня, керівник навчально-тренінгового центру практичної підготовки лікарів (цикл «Акушерство і гінекологія»), професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук **Дмитро Геннадійович Коньков доповів про місце антисептиків, зокрема деквалінію хлориду, у терапії БВ.**

Ключові слова: вагінальна флора, бактеріальний вагіноз, вагітність, біоплівки, антисептики, деквалінію хлорид.



Д.Г. Коньков

У сучасному світі стресовий фактор впливає не лише на збільшення частоти онкологічних і хронічних захворювань, а й також на систему біоценозів організму, у тому числі на біоценоз вагінальної флори. Так, однією із головних гінекологічних проблем, яка може бути пов'язана зі стресовим чинником, є БВ.

Вагінальну флору вперше описав німецький акушер-гінеколог Альберт Зігмунд Густав Додерлейн, котрий при її вивченні відкрив у 1887 році піхвову паличку, яку на той момент назвали на його честь – паличкою Додерлейна. Пізніше, у 1901 році, нідерландський мікробіолог та ботанік Мартінус Віллем Беєрінк дав їй назву *Lactobacillus*. Сьогодні відомо, що вагінальна флора представлена переважно лактобактеріями, на частку яких у піхвовій популяції припадає 70-90%. У вагінальному мікробіомі превають такі штами лактобактерій, як *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* тощо, які забезпечують кисле середовище піхви (низький рівень рН) й утримують патогенні мікроорганізми під контролем. Нормальний вагінальний біоценоз забезпечує здорову фізіологію слизової оболонки піхви, запобігаючи розвитку інфекцій та запальних процесів. Розподіл лактобактерій залежить від етнічної приналежності: залежно від цього нормальне значення рН піхви коливається в межах від 3,8 до 5,2.

Механізм розвитку БВ полягає в порушенні захисних механізмів ендогенної флори піхви. Загальновідомо, що бактеріальна флора чинить захисну дію, забезпечуючи блокування рецепторів адгезії сторонніх патогенів, конкуренцію з екзогенною інфекцією за харчові субстанції, стимуляцію рухливості епітелію слизового шару піхви і процесу його оновлення на поверхні клітини, індукцію імунної відповіді стосовно патогенних мікроорганізмів та продукцію стимуляторів імунотенезу, активаторів фагоцитарної і ферментативної активності. Окрім того, вагінальна флора має здатність продукувати різноманітні постбіотичні метаболіти, які сприяють забезпеченню рівноваги у вагінальному середовищі, зниженню ризику розвитку інфекцій та збереженню захисної функції піхви, а також можуть впливати на запалення та сприйнятливості організму до захворювань. Сучасні дані свідчать, що найбільш частою причиною розвитку БВ є саме зміни вагінальної мікрофлори. Збудники БВ представлені не лише *G. vaginalis*, а й іншими бактеріями, зокрема *Mobiluncus curtisii*, *Atopobium vaginae* та ін. Фактори ризику розвитку БВ включають сексуальну активність, зокрема незахищені статеві акти, велика кількість статевих партнерів, а також користування сексуальними іграшками.

Раннє та точне діагностування БВ має важливе значення для його належного менеджменту та запобігання розвитку ускладнень. Сьогодні в арсеналі клініцистів є чимало різних методів діагностики БВ. Одними з найбільш простих методів є клінічні критерії Amsel, критерії Nugent та тест-смужки для оцінки рН вагінального середовища. Найбільш точним методом діагностики вважають тест на визначення рівня сіалідази.

Важливо зазначити, що одну з ключових ролей у розвитку та перебігу БВ відіграють планктонні форми та біоплівки патогенів. Так, утворення біоплівок є ключовою причиною хронізації інфекції та резистентності бактерій до терапевтичних агентів. Близько 90% бактерій виживають за рахунок сформованих біоплівок, оскільки останні забезпечують їм захисний бар'єр і слугують резервуарами для хронічної інфекції. Окрім того, біоплівка також сприяє розвитку антибіотикорезистентності шляхом передачі генів резистентності між бактеріями в межах спільноти.

Оскільки патогенез БВ є досить складним, існує кілька запропонованих схем лікування цього захворювання. Ключове місце відводиться застосуванню таких антибактеріальних препаратів, як метронідазол та кліндаміцин; у якості альтернативної терапії можна також використовувати тинідазол. Проте важливо зауважити, що незважаючи на призначену терапію рівень рецидивів БВ залишається високим. Це може бути пов'язано з неоптимальною терапією, зокрема відсутністю чітких рекомендацій щодо ведення пацієнок із БВ. Наприклад, Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) не рекомендують лікування партнерів жінок із БВ, оскільки немає чітких доказів на користь даної рекомендації, тоді як результати деяких рандомізованих досліджень свідчать про протилежний ефект і наголошують на важливості терапії статевих партнерів. Багато експертів вважають, що БВ передається статевим шляхом, зокрема у жінок, які мають статеві контакти з жінками. Тому питання лікування партнерів залишається відкритим. Для профілактики передачі цього захворювання чоловікам рекомендовано використання презервативів або обрізання. Ці заходи допомагають попередити передачу БВ.

Одним з антибактеріальних засобів, який широко використовується для лікування БВ, є метронідазол. Препарат має широкий спектр дії проти анаеробних бактерій та забезпечує одужання до 80% пацієнок протягом місяця. Однак клінічні дані свідчать, що у 46-60% жінок через 3 міс відбувається рецидив захворювання, що пов'язано з резистентністю бактерій до метронідазолу. Деякі дослідники повідомляють, що певні види збудників БВ, зокрема *A. vaginae*, мають меншу чутливість до метронідазолу порівняно із *G. vaginalis* та іншими бактеріями, які також можуть мати гени резистентності. Окрім того, нещодавно були виявлені нові механізми неефективності метронідазолу: зокрема, вчені з'ясували, що *Lactobacillus iners* має здатність зв'язувати метронідазол *in vitro*, що призводить до зниження ефективності препарату проти збудників БВ. В інших дослідженнях, де оцінювалася ефективність інших протимікробних агентів, зокрема тинідазолу та нідазолу, було продемонстровано, що ці препарати мають зіставну з метронідазолом ефективність, більш тривалий період виведення та аналогічну резистентність. Отже, актуальною є потреба у розробці нових класів препаратів або комбінацій протимікробних агентів для боротьби з потенційними збудниками БВ.

Відповідно до вимог Міжнародної експертної ради CDC, основний принцип емпіричного лікування БВ полягає у використанні антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, які мають мінімальний системний вплив на організм і не шкодять нормальній вагінальній флорі. Необхідно розробляти нові стратегії лікування, які були б ефективними не лише проти планктонних форм, а й стосовно біоплівок. Єдина група препаратів, які здатні ефективно руйнувати біоплівки, – це антисептики, зокрема їх представники хлоргексидин, мірамистин та новий представник цього класу – деквалінію хлорид, відомий на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Феміклін (АТ «Київський вітамінний завод»).

Основні фактори, що визначають переваги локальної терапії антисептиками при БВ:

- відсутність системної дії;
- мінімальний ризик побічних реакцій;
- простота і зручність застосування;
- відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату);
- можливість призначення хворим із екстрагенітальною патологією (особливо при локалізованих формах

інфекційного процесу: гострі вульвіти, вагініти, цервіцити або загострення хронічних процесів піхви та шийки матки);

- швидке проникнення у вогнище інфекції та дія.

Феміклін зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування БВ. Перевагами препарату є те, що він не асоціюється з розвитком резистентності вагінальної флори, не чинить подразнюючого або пошкоджуючого впливу на оточуючі тканини, не пригнічує репаративні процеси й не акумулюється в небезпечній концентрації. Феміклін володіє антимікробною дією широкого спектра: виявляє активність проти як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, грибів і найпростіших одноклітинних організмів, а також має здатність руйнувати біоплівки.

Результати великомасштабного рандомізованого сліпого контрольованого порівняльного дослідження E.R. Weissenbacher et al. (2012) продемонстрували ефективність 6-денного курсу лікування вагінальними таблетками, що містять 10 мг деквалінію хлориду, порівняно з ефективністю 7-денного курсу застосування вагінального крему 2% кліндаміцину. Результати клінічного дослідження G.L.d.S. Santiago et al. (2012), яке проводилося на базі лабораторії бактеріальних досліджень факультету медицини і охорони здоров'я Університету Генту (Бельгія), продемонстрували, що деквалінію хлорид проявляє бактериостатичну й бактерицидну дію проти *A. vaginae* в концентраціях, аналогічних кліндаміцину.

Нещодавно були презентовані результати дослідження C. Gaspar et al. (2021) щодо ефективності деквалінію хлориду у руйнуванні біоплівок *Gardnerella spp.*, які, як відомо, сприяють розвитку БВ. Відповідно до отриманих даних, деквалінію хлорид виявляє високу активність щодо біоплівок *Gardnerella spp.* Антисептик здатний значно зменшувати біомасу біоплівки і руйнувати її структуру. Також встановлено, що деквалінію хлорид виявляє антибактеріальну активність проти планктонних форм *Gardnerella spp.*

Наразі розпочате багатоцентрове рандомізоване відкрите паралельне групове дослідження DEVA, метою якого є оцінка ефективності деквалінію хлориду як альтернативи антибактеріальним препаратам при лікуванні БВ. Дослідження триває, проте очікується, що його результати можуть стати важливим внеском у розуміння ефективності деквалінію хлориду порівняно зі звичайними антибактеріальними засобами в терапії БВ.

Вітчизняний препарат деквалінію хлориду Феміклін представлений у вигляді вагінальних таблеток для місцевого застосування. Важливою його перевагою є можливість використання вагітними. Так, Феміклін схвалений до застосування на всіх термінах вагітності та в період грудного вигодовування. Дана рекомендація базується на результатах клінічного дослідження, відповідно до яких застосування деквалінію хлориду вагітними не супроводжувалося жодним небажаним впливом.

Отже, з огляду на дані сучасних досліджень та клінічної практики, деквалінію хлорид (Феміклін) може використовуватися як один із компонентів комбінованої терапії БВ. Феміклін ефективний відносно різних збудників БВ, що вказує на можливість його широкого застосування у клінічній практиці. Важливою перевагою препарату є відсутність протипоказань для вагітних та жінок, що годують грудьми. Це дозволяє ефективно лікувати БВ без шкоди для здоров'я вагітної, плода й новонародженої дитини.

Підготувала **Анна Сочнева**

Набута гемофілія А: недостатньо діагностований і недостатньо керований стан

Набута гемофілія А (НГА) є геморагічним розладом, спричиненим аутоімунним процесом, коли аутоантитіла атакують власний фактор згортання крові VIII (FVIII). Це рідкісне, але потенційно смертельне захворювання. На відміну від вродженої гемофілії, НГА характеризується раптовою появою аутоантитіл, які нейтралізують FVIII. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що НГА зазвичай розвивається у пацієнтів старшої вікової групи (від 60 років). У деяких випадках аутоантитіла до FVIII виникають у жінок наприкінці вагітності або після пологів.

Приблизно у половині випадків НГА є ідіопатичною, у решті спостережень – пов’язана з різними супутніми захворюваннями, такими як онкологічні, інфекційні, аутоімунні, а також із застосуванням певних медикаментів. У дітей НГА виникає вкрай рідко.

Крім того факту, що НГА переважно розвивається в осіб старшого віку, перебіг захворювання також має специфічні симптоми, які відрізняють його від класичної вродженої гемофілії, зокрема специфічність кровотеч. Так, класична гемофілія зазвичай супроводжується спонтанними кровотечами в суглоби, тоді як при НГА найпоширенішим типом кровотечі є великі підшкірні гематоми, кровотечі зі слизових оболонок (шлунково-кишкового та сечостатевого трактів). Внутрішньочерепні крововиливи виникають рідко, але часто асоціюються з летальним кінцем.

Клінічний випадок

У Єгипетському журналі внутрішньої медицини D.M. El Demerdash та співавт. (2022) представили клінічний випадок.

Пацієнтка, 32 років, була госпіталізована в акушерський стаціонар із приводу пологів [2]. Після пологів у жінки виникла сильна вагінальна кровотеча. Рівень гемоглобіну знизився з 11,0 до 6,8 г/дл. Пацієнтці було виконано гістеректомію, однак її стан продовжував погіршуватися. Її перевели до реанімаційного відділення з діагнозом «Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання» (ДВЗ).

Результати лабораторних досліджень: кількість тромбоцитів – 262 000 мм³; активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) – 68,4 с; вміст продуктів розпаду фібрину (FDP) – 20 мг/л (норма <10 мг/л); рівень D-димеру – 1 мкг/мл.

Враховуючі супутні клінічні симптоми та результати лабораторних досліджень, було вирішено провести додаткові лабораторні тести. При цьому отримано такі результати: мікс-тест – 67 с; рівень FVIII – 4% (норма 70-150%); рівень інгібітора до FVIII – 10 одиниць Бетезда (БО; норма <0,6 БО); рівень FIX – 103,9% (норма 70-120%); фактор фон Віллебранда – 89,5% (норма 50-160%).

Відповідно до отриманих результатів лабораторних досліджень і на підставі клінічних симптомів пацієнтці було встановлено діагноз «Післяпологова НГА» (рисунок).

Виявлення НГА

Загалом, НГА є недостатньо діагностованим, а отже, недостатньо керованим станом, що пов’язано з кількома ключовими факторами. Так, одним із основних чинників затримки діагностики й лікування НГА є те, що цей стан часто спостерігається у пацієнтів похилого віку. Вони, як відомо, мають вищий ризик супутніх захворювань, у тому числі інших захворювань крові, через що НГА легше пропустити. Важливо зазначити, що ця проблема характерна для діагностики будь-якого розладу, який проявляється в пізньому віці із захворюваннями, що, ймовірно, можуть бути пов’язані з іншою наявною супутньою патологією.

Іншим важливим фактором пізнього виявлення НГА є погана обізнаність медичного персоналу щодо цього захворювання. Практично всі медичні працівники знайомі з вродженою гемофілією, тоді як про НГА поінформовані небагато, оскільки це доволі рідкісна патологія.

В American Journal of Hematology R. Kruse-Jarres та співавт. (2017) вказали два клінічні варіанти, при яких слід запідозрити НГА:

- нещодавно виникла патологічна кровотеча з ізольованим подовженим АЧТЧ і нормальним протромбіновим часом, особливо в осіб похилого віку, а також у жінок після пологів;

- відсутність симптомів кровотечі з ізольованим подовженим АЧТЧ, даними мікс-тесту, які відповідають НГА, і негативним результатом тесту на вовчаковий антикоагулянт, незважаючи на відсутність антикоагулянтної терапії [3].

Відповідно до сучасних рекомендацій, при підозрі на НГА слід призначити повне лабораторне обстеження на гемофілію.

Принципи лікування НГА

При веденні пацієнта з НГА потрібно враховувати кілька принципів. По-перше, це контроль і профілактика будь-якої значної кровотечі. Так, у пацієнтів із НГА може не спостерігатися епізоду гострої кровотечі під час встановлення діагнозу, і в цьому випадку контроль гемостазу не є нагальною потребою. Однак при значній кровотечі терапія обов’язкова.

Рекомендовані варіанти контролю кровотечі:

- введення шунтуючих препаратів: рекомбінантного фактора VIIa (rFVIIa) або концентрату активованого протромбінового комплексу (aPCC);

- застосування рекомбінантного свинячого фактора VIII (gpFVIII).

Препарат rFVIIa вводять болюсно по 90 мкг/кг маси тіла кожні 2 год. У разі легкої кровотечі може бути достатньо застосування однієї або двох доз rFVIIa. Після досягнення гемостазу інтервал між введеннями можна послідовно збільшувати – до 4, 6, 8 або 12 год, залежно від наявних показань. При цьому також важливо зазначити, що rFVIIa дає змогу контролювати симптоми кровотечі лише локально, у місці ушкодження судин.

aPCC містить фактори II, VII, IX, X і VIIIa та антикоагулянт (протеїни C і S) у фізіологічному балансі. Відповідно до наявних рекомендацій, aPCC вводять внутрішньовенно в діапазоні 50-100 Од/кг через кожні 8-12 год. Важливо не перевищувати максимальну добову дозу, яка складає 200 Од/кг, оскільки це може бути пов’язано з ризиком розвитку венозної тромбоемболії або ДВЗ-синдрому.

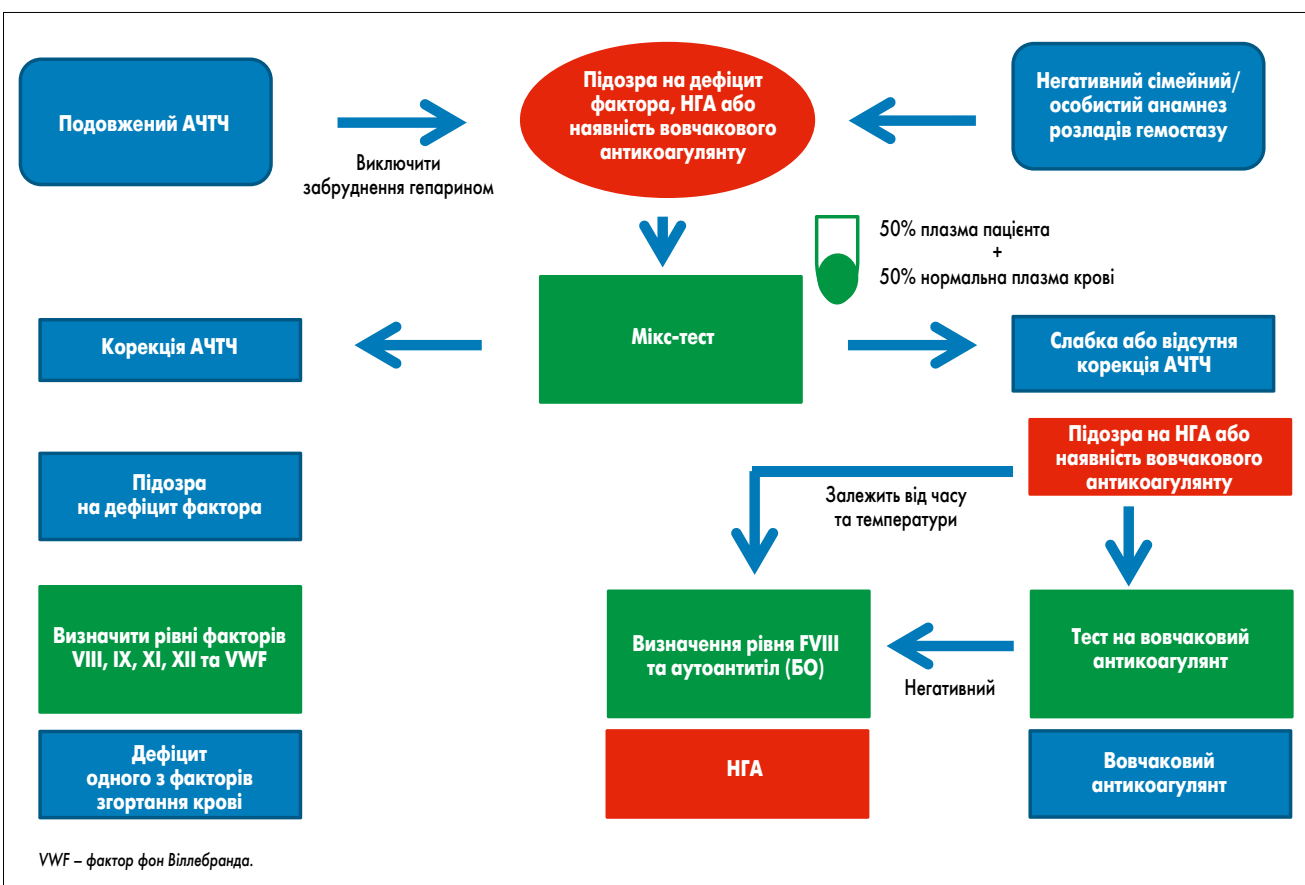
gpFVIII також можна призначати пацієнткам із НГА, оскільки людські аутоантитіла до FVIII мають низьку перехресну реактивність зі свинячим FVIII. Рекомендована доза препарату складає 200 Од/кг.

Таким чином, НГА є рідкісним, але потенційно небезпечним захворюванням, що характеризується раптовою появою аутоантитіл до FVIII, які нейтралізують його дію. Хоча це захворювання зазвичай розвивається у пацієнтів старшої вікової групи, воно може також виникати наприкінці вагітності або в післяпологовому періоді. Лікування НГА є складним і потребує не лише індивідуального, а й комплексного підходу залежно від першопричини розвитку цього захворювання.

Література

1. Lai R. Acquired Hemophilia A: An Underdiagnosed and Undermanaged Condition. RareDiseaseAdvisor. 2022 March 1.
2. El Demerdash D.M., Ayad A., Tawfik N. Acquired hemophilia A (AHA): underreported, underdiagnosed, undertreated medical condition. Egypt J Intern Med. 2022; 34(1): 12. Doi: 10.1186/s43162-021-00074-9.
3. Kruse-Jarres R., Kempton C.L., Baudo F. et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol. 2017; 92(7): 695-705. Doi: 10.1002/ajh.24777.

Підготувала **Анна Хиць**



VWF – фактор фон Віллебранда.

Рис. Діагностика НГА (El Demerdash D.M. et al., 2022)

Н.А. Гайструк, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Дисгормональні порушення жіночої репродуктивної системи в реаліях воєнного часу

У сучасному світі, де стрес є неодмінною складовою нашого повсякденного життя, жіноче здоров'я стає предметом особливої уваги. Постійне психоемоційне напруження може впливати на регуляцію гормонів, спричиняючи дисбаланс у роботі репродуктивної системи. Порушення оваріально-менструального циклу, такі як затримки, ранні менструації, рясні виділення, аномальні маткові кровотечі й навіть аменорея, можуть бути наслідком цього дисбалансу. Крім того, стрес може сприяти розвитку серйозних гінекологічних захворювань, таких як кісти, кістоми та непліддя.

У рамках IV міжнародного конгресу «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» професор кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доктор медичних наук Наталія Анатоліївна Гайструк представила доповідь «Стрес-індуковані дисгормональні порушення репродуктивної системи у жінок. Досвід біорегуляційної корекції в реаліях воєнного часу», у якій висвітлила власний досвід ведення пацієнок даного профілю в умовах перманентного стресу.

Ключові слова: репродуктивна система, дисгормональні порушення, стрес, посттравматичний стресовий розлад, порушення оваріально-менструального циклу, біорегуляційна корекція, комплексні біорегуляційні препарати.



Необхідність обговорення проблеми ведення жінок із дисгормональними порушеннями насамперед пов'язана з тим, що в останні роки їх частота значно зросла. Особливо це стосується захворювань нейроендокринного генезу, які включають порушення оваріально-менструального циклу (ОМЦ), такі як затримки (до 1,5-2 міс), ранні менструації (кожні 2 тиж), рясні виділення (менорагія), аномальні маткові кровотечі, аменорея тощо, а також більш серйозної патології, зокрема кіст, кістоми та непліддя.

Сьогодні відомо понад 1000 стрес-індукованих захворювань, і, згідно із сучасними даними, 3/4 таких пацієнтів складають жінки. Так, причиною 30% випадків безпліддя є стрес. Стрес-індукований вторинний імунodefіцит підвищує ймовірність виникнення та тривалого хронічного перебігу інфекційно-запальних процесів, у тому числі репродуктивних органів. Стрес є одним із етіологічних факторів формування аутоімунної патології, деякі форми якої (антифосфоліпідний синдром) лежать в основі невиношування вагітності. Відомо, що у жінок із високим рівнем стресу або з депресивними станами більш виражені ознаки остеопорозу. У дітей, народжених від матерів із високим рівнем стресу під час вагітності, достовірно частіше зустрічаються захворювання серцево-судинної системи, вісцеральний тип ожиріння, цукровий діабет, зниження когнітивних функцій, психічні розлади в дорослому житті.

Клінічні прояви впливу стресу на здоров'я жінки включають порушення ОМЦ, тяжкий перебіг передменструального синдрому, ранній клімакс, тяжкий перебіг клімактеричного синдрому, ациклічні маткові кровотечі, непліддя, невиношування вагітності, загострення хронічних урогенітальних інфекцій (генітальна герпетична інфекція, цистит, кандидоз піхви) та інші мульти-системні ураження, у тому числі посилення явищ остеопорозу, доброякісні захворювання молочних залоз, ендометріоз та міому матки. Запускати стрес-реакцію можуть фактори (стресори) різноманітного походження (нервова напруга, тілесні ушкодження, інфекції та ін.). Основними стрес-реалізуючими чинниками є симпато-адреналова та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (ГГНС). Разом з тим гонадна та тиреоїдна ланки ендокринної регуляції також відіграють важливу роль у забезпеченні адаптаційної відповіді організму на стресові впливи.

До ознак стрес-індукованих розладів відноситься цілий ряд станів, а саме:

- підвищена тривожність;
- порушення сну;
- м'язова напруга в ділянці голови, шиї, плечей, спини;
- розсіяність, погіршення пам'яті, зниження швидкості мислення, часті помилки;
- нездатність зосередитися на роботі, зниження працездатності;
- частий головний біль, різь у шлунку, що не мають органічних причин;
- зниження апетиту або постійне відчуття голоду, порушення травних функцій;
- почуття роздратованості, пригніченості без особливих причин;
- підвищена збудливість та образливість, сльозливість, туга, жалість до себе;
- депресія, фізична слабкість, небажання що-небудь робити, хронічна втома;
- песимістичний настрій, відсутність інтересу до оточуючих і рідних, дистанціювання від соціуму;
- іноді – нервові тики, нав'язливі звички (кусання губ, обгрізання нігтів), метушливість, недовірливість;
- головний біль, незрозумілий біль у грудях;
- зловживання шкідливими звичками.

Патофізіологічні механізми порушення нейроендокринного регулювання репродуктивної функції при стресі пов'язані з тим фактом, що психологічні стресори належать до найпотужніших і найпоширеніших природних стимулів, які впливають на всі функції організму. Нейроендокринна система

першою реагує на екзо- та ендогенні впливи, вона ж забезпечує регуляцію репродуктивної функції. Це пояснює високий рівень залежності репродуктивної системи від психічних чинників. Рівні статевих гормонів визначають стан психіки та поведінки. Репродуктивна система не бере безпосередньої участі в адаптації до стресу. Однак вона тимчасово знижує або зупиняє свою функцію, поступаючись кровотоком та енергією системам, що забезпечують виживання у стресових умовах. Це еволюційно сформований механізм – «не до розмноження». Але за сучасних умов, коли психоемоційний стрес є частиною повсякденного існування, ця пристосувальна реакція призводить до формування патології, що знижує якість життя і фертильність жінки. У фазі дистресу тканини репродуктивної системи піддаються системним ушкоджуючим процесам.

Характерними особливостями стрес-індукованих реакцій жіночого організму є реактивність ГГНС, стимулюючий вплив на неї естрогенів. Важливо зазначити, що рівень естрогенів визначає характер реакції на стрес і стан психоемоційної сфери жінки та залежить від її віку та фази оваріального циклу. Усі ці механізми забезпечуються завдяки злагодженій роботі нейроендокринної системи, у якій беруть участь (Galucci W. T., 1993; Татарчук Т. Ф., 2006):

- ГГНС шляхом пригнічення секреції гонадотропін-релізинг-гормона (ГнРГ) кортикотропін-релізинг-гормоном (КрРГ), β-ендорфіном та кортизолом;
- норадренергічні нейрони блакитної плями мозку (норадреналін стимулює секрецію ГнРГ);
- репродуктивна система (естрадіол стимулює синтез КрРГ, секрецію кортизол-зв'язуючого глобуліну, посилює дію норадреналіну).

Загальновідомо, що механізм взаємодії репродуктивної системи із ГГНС та норадренергічними нейронами блакитної плями при стресі зумовлений дією певних стресових чинників, а саме глюкокортикостероїдів та кортизолу. Так, глюкокортикостероїди, що продукуються в корі наднирників, мають здатність пригнічувати статеву функцію, а також нівелювати вплив естрадіолу на збільшення матки. У свою чергу, кортизол пригнічує секрецію ГнРГ у гіпоталамусі, лютеїнізуючого гормону – у гіпофізі, естрадіолу та прогестерону – у яєчниках (Татарчук Т. Ф., 2006).

У більшості випадків для стресу характерна функціональна гіперпролактинемія. Пролактин є одним із гормонів ацидофільних клітин передньої частки гіпофіза, його підвищений рівень пригнічує репродуктивну функцію на різних рівнях (Bauman R. A., 2000; Татарчук Т. Ф., 2006):

- у гіпоталамусі під впливом пролактину зменшується синтез та вивільнення ГнРГ, а також знижується чутливість до естрогенів;
- у яєчниках пролактин гальмує ГнРГ-залежний синтез стероїдів, знижує чутливість до екзогенних гонадотропінів, зменшує секрецію прогестерону жовтим тілом, індукує ранній лютеоліз;
- у молочній залозі надлишок пролактину призводить до патологічної проліферації тканин.

Спікер зауважила, що в умовах війни стрес значно посилюється, що і викликає зростання кількості не лише загострень уже наявних розладів нейроендокринного генезу, у тому числі ОМЦ, а й може спричиняти появу вперше цих порушень та захворювань. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) являє собою психічний розлад, різновид неврозу, що виникає в результаті переживання однієї чи кількох психотравматичних подій, таких як військові дії, теракти, аварії або стихійні лиха, катастрофи, тяжкі фізичні травми, побутове або статеве насильство, загроза смерті або перебування у якості свідка чи заподіювача чужої смерті. Статистичні дані свідчать, що близько 30% осіб, які зазнали впливу травматичних подій, матимуть ПТСР та потребуватимуть допомоги; серед поранених ці дані є вищими й складають близько 40% (Зливков В. Л., 2016).

ПТСР проявляється як довготермінова реакція на стрес, його дія спостерігається щонайменше 4 тиж після травматичної події. Зазвичай при ПТСР спостерігають чотири кластери симптомів: уникнення, гіперзбудженість (проблеми зі сном, іноді – ризикована поведінка, відчуття непереможності), «перепроживання», проблеми із пам'яттю та емоційною сферою (наприклад, ізолюваність від людей). При цьому із часом симптоми

ПТСР мають тенденцію посилюватись (Friedman M. J., 1994). За даними дослідження Т. R. Collins et al. (2015), серед жінок ПТСР виникає у 10 разів частіше, ніж серед чоловіків.

Біорегуляційна медицина включає в себе широкий спектр методів, спрямованих на відновлення гармонійного функціонування організму та підтримку його фізіологічних процесів. Вона може відігравати певну роль у підтримці психічного здоров'я осіб, які зазнали ПТСР. Основна мета біорегуляційної медицини полягає у зменшенні впливу стресу та вираженості психоемоційних порушень в пацієнтів із ПТСР, що забезпечить кращий результат лікування.

Важливо зазначити, що розлади, зумовлені стресом та психоемоційними порушеннями (лабільність настрою, розлади сну тощо), на фоні війни ще більше посилюються, що, відповідно, викликає зростання їх частоти й/або тяжкості перебігу.

У біорегуляційній терапії є дві групи комплексних біорегуляційних препаратів (КБП), які можна застосовувати з метою корекції стрес-індукованих розладів: тропні до жіночих статевих органів (гінекологічні) та тропні до нейроендокринної системи. Гінекологічні КБП, крім дії на органи малого таза, мають здатність коригувати нейроендокринну дисрегуляцію, вони включають: Мулімен, Оваріум композитум та Клімакт-Хеель. Препарат Мулімен чинить гормонорегулюючу, спазмолітичну та дренажну дію на жіночу репродуктивну систему, тому його рекомендовано застосовувати при передменструальному синдромі та альгодисменореї. Препарат Оваріум композитум регулює роботу системи «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники», нормалізує метаболічні й трофічні процеси у жіночому організмі, тому його використання актуально в усі фізіологічні періоди життя жінки. Антиклімактеричний біорегуляційний препарат Клімакт-Хеель чинить загальну антиклімактеричну, естрогеноподібну, спазмолітичну та седативну дію. Ключовими показаннями є симптоми менопаузи, а саме припливи жару, пітливість, посилене серцебиття, а також симптоми з боку нервової системи, які включають розлади сну, депресію, меланхолічний настрій, неврози тощо.

Далі професор Н. А. Гайструк поділилася власним досвідом ведення пацієнтки зі стрес-індукованими психоемоційними порушеннями і застосування біорегуляційної терапії.

Клінічний випадок

Пацієнтка А., термін вагітності – 20-21 тиж (5-й акушерський місяць), звернулася до лікаря після вимушеного переїзду до м. Вінниці. Скарги на біль унизу живота при ходьбі, після прогулянки, який значно посилювався під час повітряної тривоги, викликаючи занепокоєння щодо збереження вагітності. До вагітності пацієнтка вже мала досвід ефективного використання КБП, зокрема препарату **Церебрум композитум Н** по 2,2 мл внутрішньом'язово (в/м), що дало гарні результати. На ранніх термінах вагітності, починаючи з 4-5 тиж, жінка також застосовувала комбінацію КБП: **Траумель С** 2,2 мл в/м + **Коензим композитум** 2,2 мл в/м протягом 12-14 днів.

Пацієнтці було призначено наступну схему лікування протягом 7 днів:

- вранці перед роботою: **Траумель С** 4,4 мл в/м + **Коензим композитум** 2,2 мл в/м;
- ввечері: **Траумель С** 2,2 мл в/м + **Коензим композитум** 2,2 мл в/м.

Після проходження курсу терапії КБП у пацієнтки відзначено нормалізацію психоемоційного стану. Згідно з даними ультразвукового дослідження: нормотонус матки і хороші показники розвитку плода.

Отже, застосування КБП у жінок в умовах постійного стресу є ефективним підходом у підтриманні їхнього фізичного та психічного здоров'я. Особливо важливою перевагою біорегуляційної терапії є найвищий рівень безпеки, що вкрай актуально для вагітних пацієнок.

Підготувала **Анна Сочнева**

Стандарт медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»*

Наказ МОЗ України від 18.05.2023 р. № 928

Загальна частина

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

- N70 Сальпінгіт та оофорит
- N70.0 Гострий сальпінгіт та оофорит
- N70.1 Хронічний сальпінгіт та оофорит
- N70.9 Сальпінгіт та оофорит, неуточнені
- N71 Запальне захворювання матки, за винятком шийки матки
- N71.0 Гостре запальне захворювання матки
- N71.1 Хронічне запальне захворювання матки
- N71.9 Запальне захворювання матки, неуточнене
- N72 Запальне захворювання шийки матки
- N73 Інші запальні захворювання органів малого таза у жінок
- N74 Запальні ураження органів малого таза у жінок при хворобах, класифікованих в інших рубриках
- N74.3 Гонококові запальні хвороби органів малого таза у жінок
- N74.4 Запальні хвороби органів малого таза у жінок, спричинені хламідіями
- N74.8 Запальні хвороби органів малого таза у жінок при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках

Розробники:

- Дубров Сергій Олександрович** – перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
- Машкевич Олександра Григорівна** – директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;
- Татарчук Тетяна Феофанівна** – заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, заступник голови робочої групи із клінічних питань;
- Артюшенко Володимир Вікторович** – професор кафедри акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;
- Булашенко Ольга Василівна** – завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор;
- Дубоссарська Зінаїда Михайлівна** – професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
- Дубоссарська Юліанна Олександрівна** – завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
- Калугіна Людмила Вадимівна** – провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», д.мед.н., старший науковий співробітник;
- Косей Наталія Василівна** – завідувач відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», д.мед.н., професор;
- Літус Олександр Іванович** – завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної і лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; д.мед.н., професор;
- Мневець Руслан Олександрович** – лікар акушер-гінеколог відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України»;
- Педаченко Наталія Юріївна** – завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;

Пирогова Віра Іванівна – завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор;

Регада Світлана Іванівна – завідувач гінекологічного відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», к.мед.н., старший науковий співробітник;

Рожковська Наталя Миколаївна – професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, д.мед.н., професор;

Тутченко Тетяна Миколаївна – старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», к.мед.н.;

Хаджинова Наталія Афанасіївна – начальник відділу реалізації політики у сфері медичного забезпечення Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;

Шурпак Сергій Олександрович – професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор;

Щербак Юлія Валеріївна – професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», д.мед.н.

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;

Шилкіна Олена Олександрівна – заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

Бойчук Алла Володимирівна – завідувачка кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, заслужений лікар України, д.мед.н., професор;

Подольський Василь Васильович – заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д.мед.н., професор. Дата оновлення стандартів – 2028 рік.

Список умовних позначень та скорочень

- ВМК – внутрішньоматковий контрацептив
- ЛНГ-ВМС – внутрішньоматкова система з левоноргестрелом
- ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза
- ЗОЗ – заклад охорони здоров'я
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- КМП – клінічний маршрут пацієнта
- КТ – комп'ютерна томографія
- МАНК – методи ампліфікації нуклеїнових кислот
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- п/о – перорально
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- ТОА – тубооваріальний абсцес
- СМД – стандарти медичної допомоги
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Розділ I. Організація надання медичної допомоги при запальних захворюваннях органів малого таза

1. Положення стандарту медичної допомоги

Жінки з підозрою на ЗЗОМТ мають бути направлені до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, з метою подальшої діагностики та лікування.

2. Обґрунтування

ЗЗОМТ посідають провідне місце у структурі гінекологічної захворюваності, особливо серед молодих жінок. У довгостроковій перспективі пацієнтки із ЗЗОМТ мають підвищений ризик рецидиву захворювання, безпліддя, пов'язаного з непрохідністю маткових труб, ектопічної вагітності та синдрому хронічного тазового болю, що вимагає виконання чітких і обґрунтованих вимог організації медичної допомоги для збереження репродуктивного здоров'я.

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 ЗЗОМТ.
2. Необхідно забезпечити інформованість пацієнтки щодо її стану з особливим акцентом на довгострокових наслідках для здоров'я жінки та її статевого партнера.
3. Пацієнткам необхідно надати інформацію щодо переваг і недоліків, пов'язаних із кожним методом, що застосовується для діагностики та лікування ЗЗОМТ.
4. Пацієнтки і, за згодою, члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнтки, плану обстеження й лікування та подальшого спостереження, навчання навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, контактів для отримання додаткової інформації та консультації.
5. При виписуванні зі стаціонару пацієнтці із ЗЗОМТ надаються рекомендації щодо подальшого спостереження, профілактики рецидивів та вибору методів контрацепції.
6. Клінічні випадки гострого сальпінгіту, гострого ендометриу та цервіциту, які викликані хламідійною інфекцією або гонореєю, підлягають реєстрації.
7. У випадках виявлення осіб, постраждалих від домашнього насильства, або осіб, які ймовірно постраждали від домашнього насильства, насильства за ознакою статі, допомога надається відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Розділ II. Діагностика запальних захворювань органів малого таза

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностика ЗЗОМТ ґрунтується на підставі оцінки клінічних ознак – болючості при змищенні шийки матки, матки чи її придатків, а також додаткових та специфічних діагностичних критеріїв. Під час діагностики необхідно використовувати принцип низького діагностичного порога, що передбачає наявність мінімальних діагностичних критеріїв, наведених у додатку 1 до цього Стандарту.

2. Обґрунтування

Найчастіше ЗЗОМТ є результатом висхідного інфікування з цервікального каналу *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, а також численними представниками умовно-патогенної мікрофлори, що призводить до розвитку ендометриу, сальпінгіту, оофориту, тубооваріальних абсцесів та пельвіоперитоніту, проте відсутність лабораторного виявлення зазначених мікроорганізмів не виключає діагноз ЗЗОМТ.

Факторами ризику ЗЗОМТ вважають ранній початок статевого життя (до 15 років), вік жінки до 25 років,

*Текст скорочено й адаптовано до формату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки». Повна версія документа: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/smd_928_18052023.pdf.

наявність ІПСШ та ЗЗОМТ в анамнезі, відсутність використання бар'єрної контрацепції, наявність статевих партнерів з виявленою ІПСШ, насильство за ознакою статі. Ризик ЗЗОМТ після введення внутрішньоматкового контрацептиву (ВМК) є низьким, однак підвищується протягом перших 3-4 тижнів використання.

ЗЗОМТ може мати симптомний або безсимптомний перебіг, при цьому анамнестичним, фізикальним і лабораторним ознакам, за їх наявності, бракує чутливості та специфічності, тому епізоди ЗЗОМТ часто залишаються нерозпізнаними.

Диференціальну діагностику ЗЗОМТ необхідно проводити з ектопічною вагітністю, гострим апендицитом, ендометріозом, перекрутом або розривом кісти яєчника, інфекціями сечовивідних шляхів, синдромом подразненого кишечника.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Діагностика ЗЗОМТ проводиться на підставі оцінки скарг, анамнезу, клінічних ознак, даних загального фізикального і гінекологічного обстеження, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження.

2. Серед скарг, що вказують на ЗЗОМТ, відзначають:

- біль у ділянці органів малого таза чи внизу живота, який зазвичай є двостороннім (але може бути й одностороннім), частіше виникає під час або невдовзі після менструації;
- лихоманка, нудота та блювання;
- аномальні вагінальні виділення;
- диспареунія;
- аномальні маткові кровотечі (посткоїтальна, міжменструальна, тяжка менструальна);
- дизурія;
- біль у правому верхньому квадранті живота, спричинений перигепатитом (синдром Фітца – Х'ю – Куртіса).

3. При зборі анамнезу слід з'ясувати:

- тривалість і перебіг захворювання;
- наявність вагітності;
- статевий анамнез, зокрема наявність нового статевих партнерів або кількох статевих партнерів протягом 60 днів до захворювання;
- використання бар'єрної контрацепції;
- введення ВМК (<1 міс тому), нещодавній кюретаж або переривання вагітності;
- апендектомія, ЗЗОМТ в анамнезі;
- виявлення факторів підвищеного ризику ЗЗОМТ.

4. Під час загального фізикального обстеження жінки при ЗЗОМТ проводиться оцінка вітальних функцій та пальпація живота з визначенням симптомів подразнення очеревини.

5. Діагноз ЗЗОМТ встановлюється за наявності одного з мінімальних діагностичних критеріїв або болю у ділянці органів малого таза чи нижній частині живота, без будь-якої іншої встановленої причини болю. Для підтвердження діагнозу ЗЗОМТ використовують додаткові та специфічні діагностичні критерії відповідно до Додатка 1 до цього Стандарту, проводять лабораторні та інструментальні методи обстеження відповідно до Додатка 2 до цього Стандарту.

6. Випадок ендометриту має відповідати одному з наведених нижче критеріїв:

- виділена культура мікроорганізмів при дослідженні рідини або тканин ендометрія, які були отримані під час хірургічної операції, пункційно-аспіраційної біопсії або браш-біопсії;
- наявні не менше двох з наступних ознак або два із симптомів без будь-якої іншої встановленої причини: лихоманка (температура тіла >38 °C), біль у животі, чутливість матки при пальпації або гнійні виділення з матки.

7. До початку антибактеріального лікування ЗЗОМТ у жінок репродуктивного віку необхідно виключити маткову або ектопічну вагітність.

8. Трансвагінальне УЗД органів малого таза проводиться у пацієнок із діагнозом ЗЗОМТ, які мають:

- гострий початок захворювання;
- значну болючість при бімануальному дослідженні, що перешкоджає проведенню обстеження органів малого таза;
- наявність болючого утворення придатків матки при бімануальному обстеженні;
- підозру на ектопічну вагітність, кісту яєчника, ендометріоз.

При оцінці УЗД органів малого таза слід звертати увагу на наявність критеріїв, наведених у Додатку 3 до цього Стандарту, що дозволяють візуалізувати ознаки ЗЗОМТ, у тому числі визначити наявність тубооваріального

абсцесу (ТОА) відповідно до Додатка 3 до цього Стандарту. За відсутності клінічного поліпшення через 72 год антибактеріальної терапії або при погіршенні загального стану пацієнтки УЗД органів малого таза проводиться повторно.

9. У разі проведення інтервенційної діагностики (пункції ТОА під контролем УЗД), лапароскопії або лапаротомії здійснюється збір біологічного матеріалу (перитонеальний екссудат, гнійний вміст ТОА) для мікробіологічних досліджень, наведених у Додатку 4 до цього Стандарту, з метою виявлення збудників ЗЗОМТ та оцінки чутливості до антибактеріальних препаратів.

10. При хірургічному лікуванні ТОА проводиться патологістологічне дослідження операційного матеріалу.

11. Діагностика сепсису, ВІЛ-інфекції, сифілісу та інших ІПСШ, аномальних вагінальних виділень та аномальних маткових кровотеч проводиться згідно із галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Бажані

12. Самостійний збір зразків для тестування на *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* має бути доступним як додатковий підхід до надання послуг із тестування на ІПСШ.

13. Бактеріологічне дослідження виділень із цервікального каналу для виявлення умовно-патогенної флори та *N. gonorrhoeae*, бактеріологічне дослідження біоматеріалу з ТОА на *N. gonorrhoeae* проводяться для виявлення антибіотикорезистентності.

14. Визначення *M. genitalium* у виділеннях із цервікального каналу за допомогою ПЛР (МАНК) рекомендовано при рецидиві ЗЗОМТ та впливає на вибір препаратів для антибактеріальної терапії.

15. Для диференціальної діагностики за підозри на ТОА проводиться комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів малого таза.

Розділ III. Лікування запальних захворювань органів малого таза

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування ЗЗОМТ призначається відповідно до результатів клініко-лабораторного обстеження, нозологічної форми, тяжкості захворювання, виявлення ІПСШ та включає антибактеріальну, симптоматичну терапію і за показаннями – хірургічне лікування.

2. Обґрунтування

Вибір рекомендованої схеми антибактеріального лікування ЗЗОМТ враховує тяжкість захворювання, вік пацієнтки (збудники, що передаються статевим шляхом, рідше є причиною захворювання у літніх жінок), вартість, уподобання пацієнтки, комплаєнс, локальні дані щодо чутливості збудників ЗЗОМТ до антибактеріальних препаратів.

Критеріями поліпшення стану є покращення загального стану; нормалізація температури тіла; зменшення болючості при змищенні шийки матки, при пальпації матки та її придатків; значне зменшення болючості живота і симптомів подразнення очеревини протягом 72 год після початку антибактеріальної терапії.

Відкладення лікування збільшує ризик довготривалих наслідків ЗЗОМТ, таких як ектопічна вагітність, безпліддя та синдром хронічного тазового болю.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Лікування ЗЗОМТ проводиться з урахуванням особливостей перебігу захворювання, наявності вагітності або годування грудьми.

2. При наданні медичної допомоги пацієнткам із підозрою на ЗЗОМТ слід дотримуватися тактики, наведеної в Додатку 5 до цього Стандарту.

3. Тактика щодо видалення ВМК у пацієнок із ЗЗОМТ наведена у Додатку 6 до цього Стандарту і залежить від бажання жінки продовжити використання даного методу контрацепції та наявності клінічного поліпшення через 72 год після початку антибактеріальної терапії.

4. Вибір антибактеріальних лікарських засобів та режимів їх використання при ЗЗОМТ здійснюють відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Рекомендована тривалість лікування ЗЗОМТ незалежно від тяжкості захворювання становить 14 днів.

5. Антибактеріальне лікування жінок із неускладненим клінічним перебігом ЗЗОМТ проводиться в амбулаторних умовах відповідно до схем, наведених у Додатку 7 до цього Стандарту. При амбулаторному лікуванні ЗЗОМТ здійснюється повторний огляд акушером-гінекологом

через 72 год після початку антибактеріальної терапії для оцінки клінічного поліпшення.

6. У профільному стаціонарі слід лікувати жінок, які мають неускладнений та ускладнений клінічний перебіг ЗЗОМТ у випадках:

- тяжкого загального стану, що супроводжується нудотою, блюванням та постійною лихоманкою >38,3 °C;
- наявності ТОА, пельвіоперитоніту;
- вагітності;
- непереносимості пероральних антибактеріальних препаратів, нездатності пацієнтки дотримуватись рекомендацій лікаря або відмови від амбулаторного лікування;
- відсутності клінічного поліпшення від амбулаторного антибактеріального лікування;
- наявності показань для ургентного хірургічного втручання.

Схеми антибактеріальної терапії при ускладнених ЗЗОМТ наведені у Додатку 8 до цього Стандарту.

7. При ускладнених ЗЗОМТ проводиться аспірація перитонеального екссудату під контролем УЗД або, за наявності показань до хірургічного лікування, лапароскопія чи лапаротомія з розділенням тазових перитонеальних спайок і дренажуванням тазових абсцесів.

8. Консервативне лікування ТОА призначається за умови відповідності пацієнтки усім наступним критеріям:

- гемодинамічно стабільний стан без ознак розриву ТОА («гострий» живіт, сепсис), який зберігається протягом усього курсу лікування;
- тривале клінічне поліпшення під час лікування антибактеріальними лікарськими засобами;
- діаметр абсцесу <4 см;
- репродуктивний вік.

9. Тактика ведення пацієнок із ТОА наведена в Додатку 9 до цього Стандарту і передбачає проведення моніторингу можливих ускладнень. Неєфективність консервативного лікування ТОА слід запідозрити, якщо у пацієнтки з'явилася нова або постійна лихоманка, посилення тазового або абдомінального болю, постійний або наростаючий лейкоцитоз та/або збільшення розмірів тазових утворень при повторному УЗД органів малого таза. Показаннями до ургентного хірургічного лікування є великі розміри абсцесу (>10 см), розрив абсцесу та сепсис. За наявності значених показань проводиться сальпінгооваріектомія.

10. За наявності ТОА або двосторонніх ТОА розміром >4 см, на фоні антибактеріальної терапії проводиться дренажування абсцесу за допомогою пункції під контролем УЗД або під час лапароскопії. Перевага віддається трансвагінальному дренажуванню порівняно з лапароскопічним.

11. У пацієнок із ТОА у постменопаузі проводиться оперативне лікування, враховуючи високу ймовірність злоякісної пухлини. Слід розглянути можливість лапароскопічної або трансабдомінальної тотальної гістеректомії із двосторонньою сальпінгооваріектомією.

12. Лікування сепсису, ВІЛ-інфекції, сифілісу та інших ІПСШ, аномальних вагінальних виділень та аномальних маткових кровотеч здійснюється відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

Бажані

13. При амбулаторному лікуванні ЗЗОМТ рекомендується повторний огляд акушером-гінекологом після закінчення антибактеріальної терапії для надання рекомендацій щодо профілактики рецидивів та вибору методів контрацепції.

14. Для профілактики рецидивів рекомендовано обстеження та лікування статевих партнерів протягом останніх 60 днів після появи симптомів ЗЗОМТ; утримання від статевих стосунків, використання бар'єрної контрацепції до завершення лікування та зникнення симптомів.

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги:

1. Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта (КМП) із ЗЗОМТ.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта (КМП) із ЗЗОМТ.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора
Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів

Продовження на стор. 22.

Стандарт медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»

Продовження. Початок на стор. 20.

у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнткам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному Стандарту 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 акушерами-гінекологами (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам), розташованими на території

обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, у тому числі електронною поштою.

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 акушерів-гінекологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам), зареєстрованих на території обслуговування.

Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів

акушерів-гінекологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам), 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 акушерів-гінекологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам), зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів акушерів-гінекологів (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП із ЗЗОМТ (наданий екземпляр КМП). Джерелом інформації є КМП, наданий лікарями, які надають первинну медичну допомогу, лікарями акушерами-гінекологами (ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнткам).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Директор Департаменту медичних послуг
Олександра МАШКЕВИЧ

Додаток 1

до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза» (пункт 1 розділу II)

Діагностичні критерії ЗЗОМТ		
Групи критеріїв	Критерії діагностики ЗЗОМТ	Коментарі
Мінімальні	При гінекологічному обстеженні: – болючість при зміщенні шийки матки – болючість при пальпації матки – болючість при пальпації придатків матки	Наявність одного із цих критеріїв або біль у ділянці органів малого таза чи нижній частині живота, якщо неможливо визначити іншу причину захворювання, є підставою для початку лікування ЗЗОМТ
Додаткові	– температура тіла >38,3 °C – аномальні слизисто-гнійні виділення із шийки матки – наявність великої кількості лейкоцитів при мікроскопії вагінальних виділень – підвищення ШОЕ – підвищення С-реактивного білка – лабораторне підтвердження <i>N. gonorrhoeae</i> або <i>C. trachomatis</i> у матеріалі із шийки матки	Можна використовувати один із цих критеріїв для посилення специфічності мінімальних клінічних критеріїв і підтвердження діагнозу ЗЗОМТ
Специфічні	– біопсія ендометрія з патологістологічним дослідженням при ендометриті – ТВ УЗД або МРТ органів малого таза, що демонструють потовщені, заповнені рідиною маткові труби з/без вільної тазової рідини або тубооваріальне утворення, доплерометричні ознаки запального процесу при УЗД – результати лапароскопії, що відповідають ЗЗОМТ	Діагностична оцінка за допомогою вказаних процедур може бути доцільною

Додаток 2

до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»
(підпункт 5 пункту 3 розділу II)

Лабораторні та інструментальні методи дослідження за підозри на ЗЗОМТ		
Лабораторні дослідження		
Метод	Біологічний матеріал	Мета дослідження
Бактеріоскопія нативного мазка або мазка за Грамом	Цервіко-вагінальні виділення	Наявність підвищеної кількості лейкоцитів у цервікальному каналі – додатковий діагностичний критерій ЗЗОМТ (неспецифічний). Додатково – дані щодо бактеріального вагінозу та вагінальних інфекцій
ПЛР (МАНК) для виявлення <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> ПЛР (МАНК) для виявлення <i>M. genitalium</i> *	Цервікальні виділення Вміст ТОА, перитонеальний ексудат*	Наявність ІПСШ – додатковий діагностичний критерій ЗЗОМТ, який впливає на вибір антибіотикотерапії, обстеження та лікування статевого партнера, контрольного обстеження після закінчення лікування
Бактеріологічне дослідження <i>N. gonorrhoeae</i> *	Цервікальні виділення Вміст ТОА, перитонеальний ексудат	Виявлення антибіотикорезистентних форм <i>N. gonorrhoeae</i>
Бактеріологічне дослідження на умовно-патогенну флору	Цервікальні виділення* Вміст ТОА, перитонеальний ексудат	Визначення збудника та чутливості до антибіотиків
Загальний аналіз крові С-реактивний білок	Кров	Ознаки запалення (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, підвищення С-реактивного білка) – додаткові діагностичні критерії ЗЗОМТ. Оцінка тяжкості перебігу
Бета-ХГЛ загальний	Кров	Виключення вагітності (при сумнівному тесті на вагітність)
Загальний аналіз сечі Тест на вагітність	Сеча Сеча	Диференціальна діагностика з інфекціями сечовивідних шляхів Виключення вагітності у статеві активних і потенційно фертильних жінок
Інструментальні дослідження		
Метод	Мета дослідження	
УЗД органів малого таза*	Ознаки запалення – додаткові діагностичні критерії ЗЗОМТ Візуальна діагностика ТОА, топічний діагноз Диференціальна діагностика	
МРТ, КТ органів малого таза*	Візуальна діагностика ТОА, топічний діагноз Диференціальна діагностика	

* Належить до бажаних критеріїв якості медичної допомоги.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза» (підпункт 8 пункту 3 розділу II)
Ультразвукові критерії ЗЗОМТ

Ранні ультразвукові ознаки ЗЗОМТ:

- нечіткі межі матки;
- підвищення ехогенності жирової тканини у порожнині малого таза;
- потовщення маткової труби.

Неспецифічні ультразвукові ознаки ЗЗОМТ:

- наявність вільної рідини у порожнині малого таза та/або в порожнині матки;
- збільшення розмірів яєчників;
- збільшення товщини і васкуляризації ендометрія.

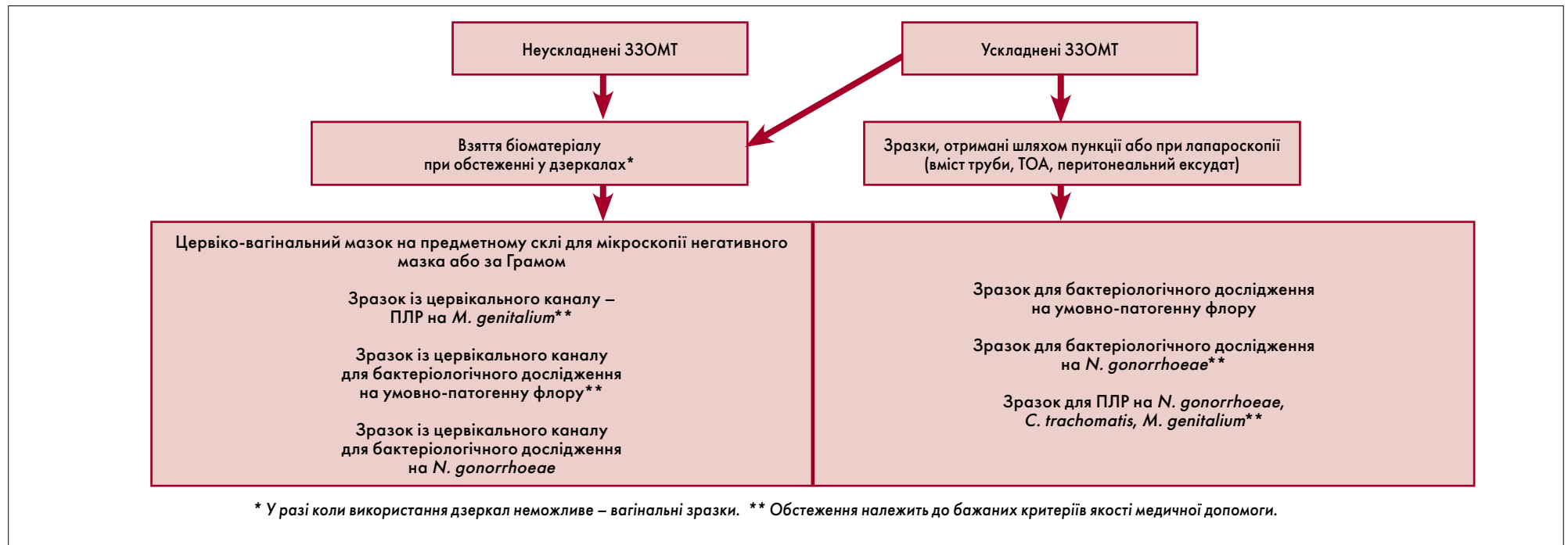
Ультразвукові ознаки *салпінгіту* включають:

- потовщення/розширення маткових труб;
- неповні перегородки в матковій трубі;
- накопичення рідини у трубі (гідросальпінкс);
- збільшення васкуляризації навколо труби при кольоровій доплерографії;
- підвищена ехогенність жирової тканини навколо труби та наявність вільної рідини в порожнині малого таза;
- наявність рідини з ехогенною зависсю у трубі (піосальпінкс);
- ознака «зубчастого колеса»: вигляд розширених складок маткової труби на поперечному розрізі, які нагадують зубчасте колесо;
- ознака «намиста на струні»: візуалізується у вигляді складних виступів, схожих на вузлики у просвіті маткової труби.

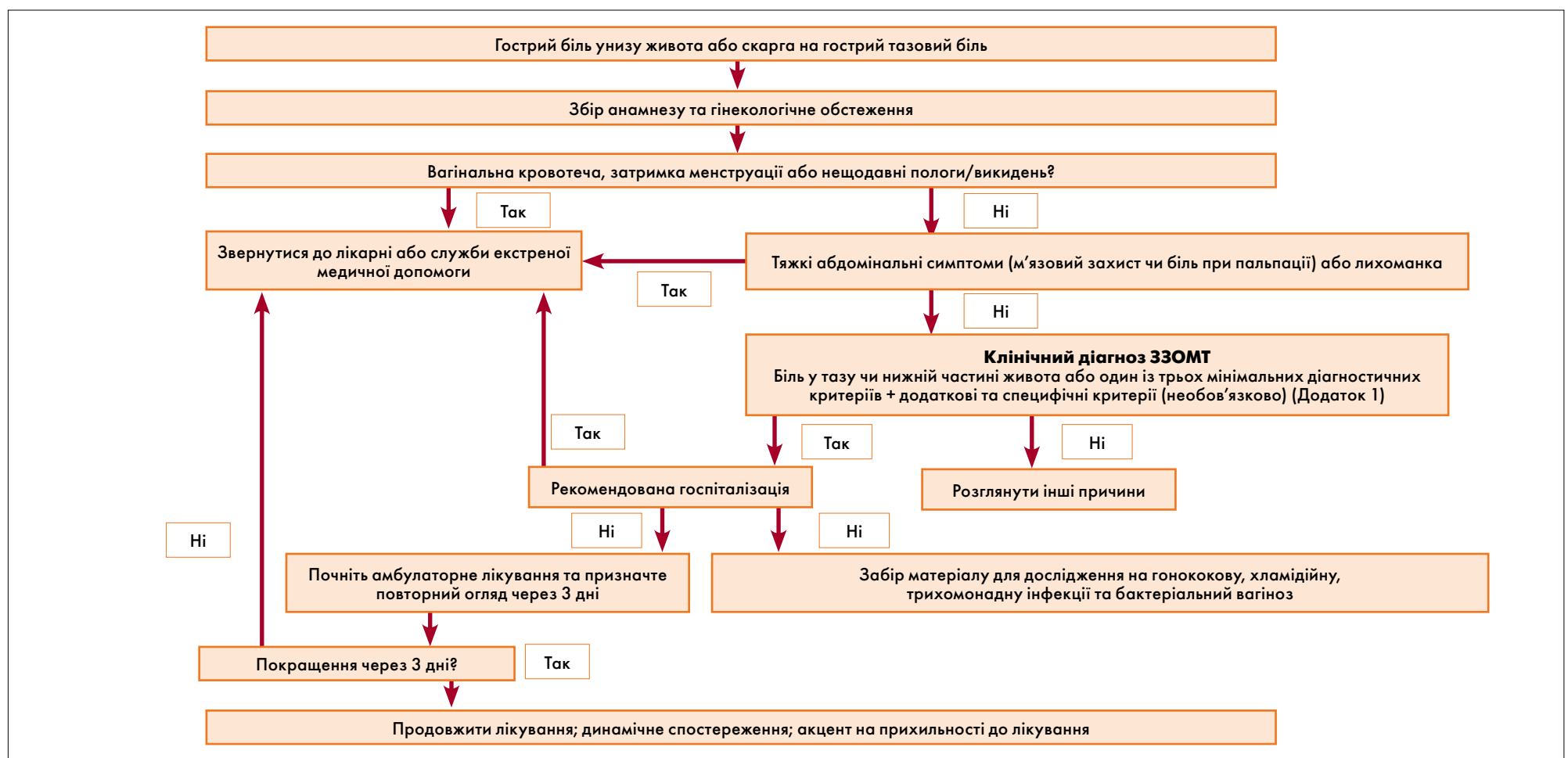
У разі ускладненого перебігу ЗЗОМТ при УЗД можна виявити утворення в ділянці придатків матки з неоднорідним ехо-патерном.

ТОА при УЗД візуалізується у вигляді мультилокулярного комплексу позаматкового/придаткового утворення з товстими неправильними стінками, перегородками. ТОА зазвичай двосторонній.

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза» (підпункт 9 пункту 3 розділу II)
Мікробіологічні обстеження при ЗЗОМТ



Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза» (підпункт 2 пункту 3 розділу III)
Тактика ведення пацієнок із підозрою на ЗЗОМТ

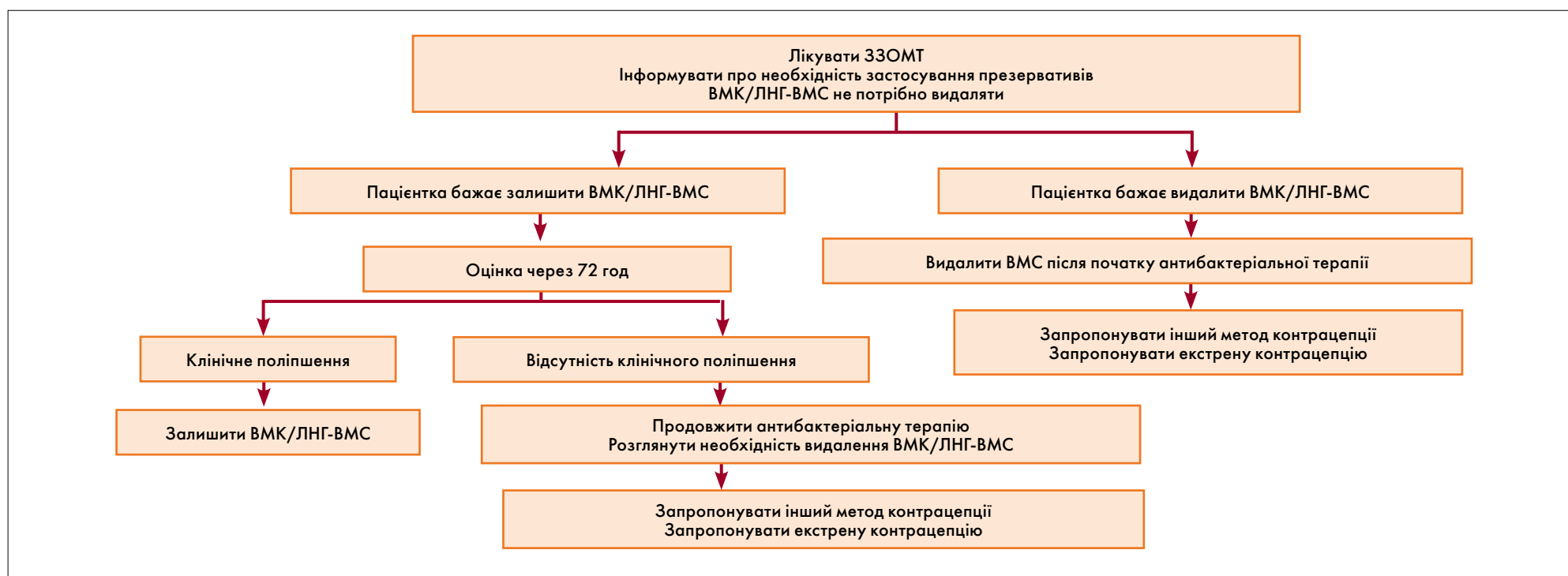


Продовження на стор. 24.

Стандарт медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»

Продовження. Початок на стор. 20.

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»
(підпункт 3 пункту 3 розділу III)
Тактика ведення пацієнок із ВМК або ЛНГ-ВМС при ЗЗОМТ



Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза»
(підпункт 5 пункту 3 розділу III)

Схеми антибіотикотерапії при неускладнених ЗЗОМТ

Режим терапії	Антибіотики	Дозування ^а	Шлях введення	Тривалість ^б	Коментарі
Амбулаторний (перша лінія)	Цефтріаксон + доксциклін + метронідазол	1000 мг 100 мг ^а × 2 р/д 400-500 мг × 2 р/д	парентерально п/о п/о	1 раз 14 днів 14 днів	НЕ призначати доксициклін і метронідазол без стандартної дози цефтріаксону. Режим охоплює <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> та анаероби, а також грамнегативні бактерії та стрептококи на 24-48 год
Амбулаторний (альтернативні)	Офлоксацин + Метронідазол +/- цефтріаксон ^с	200-400 мг × 2 р/д 400-500 мг × 2 р/д 1000 мг	п/о п/о парентерально	14 днів 14 днів 1 раз	Фторхінолони можуть викликати побічні ефекти з боку сухожиль, м'язів, суглобів та нервової системи, тому їх рекомендують лише як терапію другої лінії, за винятком лікування ЗЗОМТ, асоційованого з <i>M. genitalium</i>
	Левовфлоксацин ^д + метронідазол +/- цефтріаксон ^с	500 мг/д 500 мг × 2 р/д 1000 мг	п/о п/о парентерально	14 днів 14 днів 1 раз	
	Моксифлоксацин ^е +/- цефтріаксон ^с	400 мг/д 1000 мг	п/о парентерально	14 днів 1 раз	Необхідно дотримуватися застережень при застосуванні
Стационарний (перша лінія)	Цефтріаксон + доксициклін ^ф + метронідазол ^г	1000-2000 мг 100 мг ^а × 2 р/д 400-500 мг × 2 р/д	в/в п/о в/в, п/о	1 раз 14 днів 14 днів	Режим, що охоплює <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> та анаероби, а також грамнегативні бактерії та стрептококи на 24-48 год
Стационарний (альтернативні)	Кліндаміцин + гентаміцин, що потім замінюється на кліндаміцин	900 мг × 3 р/д 2 мг/кг, потім 1,5 мг/кг × 3 р/д або 5 мг/кг/д 450 мг × 4 р/д	в/в в/в п/о	<3 днів 14 днів	Кліндаміцин ефективний для <i>C. trachomatis</i> та анаеробів; Гентаміцин ефективний проти грамнегативних бактерій та <i>N. gonorrhoeae</i>
	Цефтріаксон негайно, потім азитроміцин	1000 мг 1000 мг на тиждень	в/в п/о	1 раз 14 днів	Одноразові дози азитроміцину потенційно можуть викликати резистентність <i>M. genitalium</i> до макролідів, і застосування слід обмежити жінками, у яких відомо, що обстеження на <i>M. genitalium</i> негативне
	Ампіцилін-сульбактам + доксциклін	3000 мг × 4 р/д 100 мг × 2 р/д	в/в п/о	14 днів 14 днів	Ампіцилін-сульбактам + доксициклін ефективні проти <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> та анаеробів у жінок із TOA
	Кліндаміцин + гентаміцин	900 мг кожні 8 год 2 мг/кг, потім 1,5 мг/кг кожні 8 год або 3-5 мг/кг 1 р/д	в/в в/в або в/м	14 днів 14 днів	

Вагітні (перша лінія)	Цефтріаксон + еритроміцин + метронідазол	2000 мг × 1 р/д 500 мг × 4 р/д 500 мг × 3 р/д або 400 мг × 2 р/д	в/в п/о в/в, п/о	1 раз 14 днів 14 днів	Слід уникати застосування гентаміцину. Доксциклін і фторхінолони протипоказані під час вагітності. Усі інші препарати в рекомендованих режимах вважаються безпечними під час вагітності. Необхідно забезпечити адекватний моніторинг плода відповідно до терміну вагітності
Вагітні (альтернативні)	Цефтріаксон + азитроміцин (у разі сумнівів щодо дотримання вагітною режиму прийому еритроміцину) + метронідазол	2000 мг × 1 р/д 1000 мг у перший день лікування та повторно через тиждень 500 мг × 3 р/д або 400 мг × 2 р/д	в/в п/о в/в, п/о	1 раз двократно 14 днів	

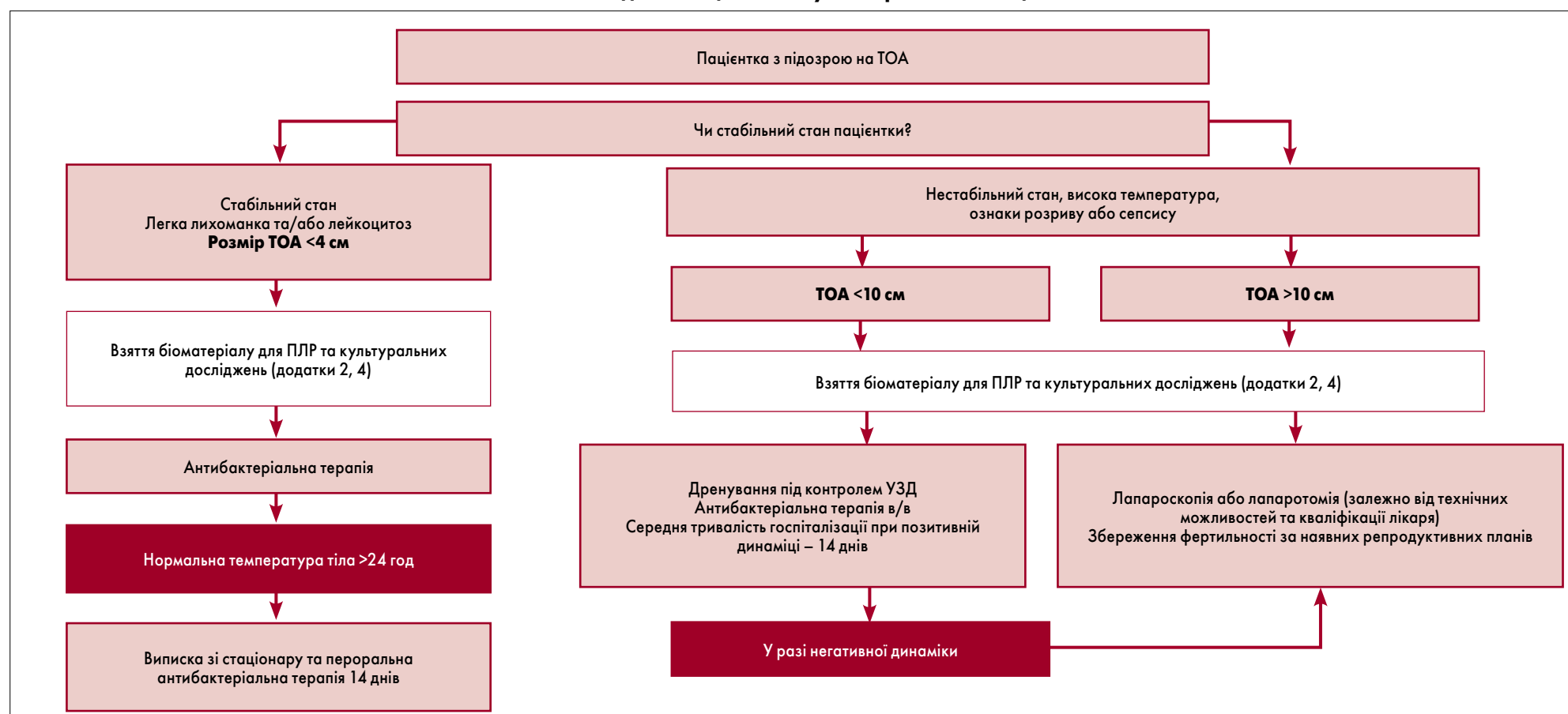
Примітки:
 а) дозування запропоновані із розрахунку на вагу <80 кг та припустиму нормальну функцію нирок;
 б) це загальна тривалість лікування;
 в) амбулаторні протоколи, що включають фторхінолони, які не діють на *N. gonorrhoeae*, залишають відкритою можливість призначення цефтріаксону із самого початку у випадках факторів ризику ІПСШ або додавання його у разі виявлення резистентності *N. gonorrhoeae* до фторхінолонів за допомогою тесту на антибіотичну чутливість, коли він доступний, з 3-го по 5-й день. Не слід призначати фторхінолони у разі їх попереднього прийому за останні 6 міс;
 г) на підставі фармакологічних даних та клінічних досліджень, левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу може замінити офлоксацин;
 д) застосування моксифлоксацину потребує проведення електрокардіограми. Лікування моксифлоксацином протипоказано за наявності проаритмогенних станів й одночасного призначення препаратів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT;
 е) висока пероральна біодоступність метронідазолу та доксцикліну вказує на те, що їх слід призначати перорально, як тільки це дозволяє клінічна ситуація.

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза» (підпункт 6 пункту 3 розділу III)
Схеми антибіотикотерапії при ускладнених ЗЗОМТ

Режим терапії введення	Антибіотики	Дозування ^а	Шлях
Стационарний ^а (перша лінія)	Цефтріаксон + метронідазол ^б + доксциклін ^в	1000-2000 мг на добу 500 мг × 3 р/д 100 мг × 2 р/д	в/в в/в, п/о п/о
Стационарний ^а (альтернативні)	Кліндаміцин + гентаміцин	600 мг × 4 р/д 5 мг/кг × 1 р/д	в/в в/в
	Доксциклін ^{б,с} + метронідазол ^с	100 мг × 2 р/д 500 мг × 3 р/д	п/о в/в, п/о
	Кліндаміцин	600 мг × 3 р/д	п/о
	Офлоксацин + метронідазол	200-400 мг × 3 р/д 500 мг × 3 р/д	п/о в/в, п/о
	Левовфлоксацин ^д + метронідазол	500 мг × 1 р/д 500 мг × 3 р/д	п/о в/в, п/о
	Моксифлоксацин ^е	400 мг × 1 р/д	п/о
	Ампіцилін-сульбактам + доксциклін	3000 мг × 4 р/д 100 мг кожні 12 год	в/в п/о

Примітки:
 а) загальна тривалість лікування – 14 днів.
 б) при ознаках погіршення перебігу додати гентаміцин 5 мг/кг 1 раз на добу в/в 5 днів з урахуванням функції нирок після отримання висновку лікаря-анестезіолога;
 в) висока пероральна біодоступність метронідазолу та доксцикліну вказує на те, що їх слід призначати перорально, як тільки дозволить клінічна ситуація;
 г) зазначені антибіотики підтвержені клінічними дослідженнями, але не забезпечують покриття аеробних грамнегативних паличок і забезпечують субоптимальне покриття стрептококів; якщо виявлено бактерії, що не покриваються (стрептококи, грамнегативні бактерії), поверніться до фторхінолонів або додайте цефтріаксон;
 д) на підставі фармакологічних даних та клінічних досліджень левофлоксацин у дозі 500 мг 1 раз на добу може замінити офлоксацин;
 е) застосування моксифлоксацину потребує проведення електрокардіограми. Лікування моксифлоксацином протипоказано за наявності проаритмогенних станів й одночасному призначенні препаратів, які можуть спричинити подовження інтервалу QT.

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги «Запальні захворювання органів малого таза» (підпункт 9 пункту 3 розділу III)
Тактика ведення пацієнток із тубооваріальним абсцесом



Нестероїдні протизапальні препарати: роль у лікуванні запальних захворювань органів малого таза

У клінічній практиці больовий синдром є однією із провідних причин звернень по медичну допомогу. У пацієнтів гінекологічного профілю найбільш частим етіологічним фактором больового синдрому виступають запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), які складають групу інфекційно-запальних захворювань матки, маткових труб та прилеглих структур малого таза, що виникають у результаті висхідної інфекції з ендодерміксу й можуть призводити не лише до значного дискомфорту, а й до розвитку ускладнень (хронічний тазовий біль, позаматкова вагітність, рецидивування тощо). ЗЗОМТ викликають занепокоєння у контексті як клінічної медицини, так і системи охорони здоров'я в цілому, оскільки можуть призводити до безпліддя в недиагностованих або погано лікованих випадках.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, інфекції, що передаються статевим шляхом, больовий синдром, репродуктивні ускладнення, нестероїдні протизапальні препарати, Диклоберл®.

ЗЗОМТ належать до найбільш актуальних проблем акушерства й гінекології, які через невчасне діагностування й/або неправильне лікування можуть призводити до серйозних медико-соціальних наслідків, включаючи безпліддя, ектопічну вагітність, хронічний тазовий біль тощо. У загальній структурі гінекологічної патології частка ЗЗОМТ складає понад 60%, причому ця цифра не є остаточною, оскільки поширеність даного захворювання в останні роки значно зросла. За даними Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), у понад мільйона жінок щорічно діагностують ЗЗОМТ, і приблизно 2,5 млн жінок репродуктивного віку мають цей діагноз (Kreisel K., 2017; Yusuf H., 2020).

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) є ключовою причиною розвитку ЗЗОМТ. Основний спектр мікроорганізмів, відповідальних за ЗЗОМТ, представлений хламідіями, гонококами, мікоплазмами, уреоплазмами та трихомонадами. *Chlamydia trachomatis* і *Neisseria gonorrhoeae* є збудниками приблизно 40% випадків ЗЗОМТ (Simms I., 2003). *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex* 2 типу; мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, й ендогенні для вагінальної флори анаероби також були виділені з верхніх статевих шляхів, хоча їхня роль у розвитку репродуктивних ускладнень інфекцій органів малого таза залишається невизначеною (Haggerty C.L., 2004; Cherpes T.L., 2006).

Серед етіологічних чинників ЗЗОМТ важливе значення, особливо у підлітків і жінок репродуктивного віку, має *C. trachomatis*, оскільки саме цей патоген нині вийшов на перше місце серед усіх збудників ІПСШ. У США щорічно реєструють приблизно 500 тис. нових випадків цієї інфекції, однак, за оцінками CDC, справжня її частота у країні становить 3-4 млн випадків (Cohen C.R., 2005; Ness R.V., 2008). Це пов'язано з тим, що у 75-80% інфікованих жінок спостерігається безсимптомний перебіг захворювання. Останній фактор також відноситься до важливих проблем менеджменту пацієнток із ЗЗОМТ, оскільки він поряд з іншими чинниками, включаючи превалювання хронічних форм захворювання та мікст-інфікування, зумовлює значні труднощі при проведенні діагностики та призначенні ефективного лікування.

У більшості випадків ЗЗОМТ уражають верхні відділи статевих шляхів через висхідний рух мікроорганізмів із нижніх відділів (Mitchell C., 2013; Trent M., 2013). У літературі описано й інші шляхи інфікування, такі як гематогенний і лімфатичний, хоча вони зустрічаються вкрай рідко (Smith J., 2018). Запалення, викликане інфікованими клітинами-господарями, виявляється центральним фактором розвитку репродуктивних ускладнень. Епітеліальні клітини є основною мішенню хламідій та інших збудників ІПСШ, і вважається, що вони ініціюють і підтримують реакцію господаря через секрецію хемокінів, які рекрутують запальні лейкоцити до місця інфекції, а також індуюють і регулюють запальний процес. Наприклад, Toll-подібний рецептор 2 діє як медіатор вродженої імунної відповіді й задіяний як у виробленні медіаторів запалення, так і в розвитку патології верхніх відділів статевих шляхів (Darville T., 2003).

Адаптивна імунна відповідь також запускається вивільненням медіаторів запалення. Відповідь CD4 Т-хелперів 1 типу вважається основним механізмом

ерадикації інфекції. Повторне інфікування є поширеним явищем, і передбачається, що посилена відповідь Т-хелперів 1 типу на хронічну або повторну інфекцію може сприяти ушкодженню тканин й утворенню рубців. Окрім того, ряд факторів господаря та клітинних реакцій пов'язують із сприйнятливістю або захистом від розвитку репродуктивних ускладнень. Наприклад, продукція γ -інтерферону мононуклеарними клітинами периферичної крові, стимульована білками теплового шоку sHSP60, тісно корелювала із захистом від реінфікування ІПСШ (Cohen C.R., 2005).

Ведення пацієнток із ЗЗОМТ вимагає комплексного підходу, включаючи емпіричну антибіотикотерапію, патогенетичне та симптоматичне лікування з використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Доцільність застосування НПЗП при терапії ЗЗОМТ зумовлена необхідністю зниження інтенсивності запального процесу як головного чинника розвитку ускладнень, а також зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення якості життя. Препарати групи НПЗП включені до міжнародних рекомендацій із менеджменту ЗЗОМТ, які базуються на принципах доказової медицини.

НПЗП діють як неселективні інгібітори ферменту циклооксигенази (ЦОГ), необхідного для утворення простагландинів, які регулюють запальну реакцію. Існує дві форми цього ферменту: ЦОГ-1, яка присутня у слизовій оболонці шлунка, і ЦОГ-2, яка переважно зосереджується в місцях запалення. Інгібування першого призводить до добре описаних побічних ефектів НПЗП із боку шлунково-кишкового тракту, а інгібування другого — до його терапевтичної протизапальної дії. Деякі вчені також повідомляють, що ЦОГ-2 бере участь у виникненні ураження ендометрія (Chulada P.C., 2000).

Дослідження на тваринах показали, що імуноекспресія ЦОГ-2 виявилася найсильнішою в ендометрії з гострим ендометритом (Roongsitthichai A., 2011). Результати дослідження С.Н. Lee et al. (2011) продемонстрували, що експресія ЦОГ-2 є незалежним прогностичним фактором при лейоміосаркомах матки (Lee C.H., 2011). Результати іншого нещодавнього дослідження J. Gandhi et al. (2017) засвідчили, що ЦОГ-2 також відіграє важливу роль у розвитку герпесасоційованого запалення та корелює з підвищеним ризиком пухлиноутворення (Gandhi J., 2017). Отже, надмірна експресія ЦОГ-2 зазвичай пов'язана із розвитком запалення, послабленням апоптозу, неконтрольованою клітинною проліферацією та ростом, метастазуванням, неоваскуляризацією й ангиогенезом, що зрештою призводить до онкологічного переродження.

Патофізіологія розвитку запалення при ЗЗОМТ включає розширення кровоносних судин, проникнення запальних клітин до ураженої ділянки, активацію запальних медіаторів та ушкодження тканин. НПЗП протягом десятиліть їх застосування зарекомендували себе як ефективні засоби боротьби із запаленням, у тому числі при ЗЗОМТ (de Souza G., 2021), що працюють на різних етапах запального процесу. Один із механізмів НПЗП полягає в запобіганні дії брадикініну на нервові закінчення. Брадикінін є одним із запальних медіаторів, який спричиняє розширення кровоносних судин, збільшення проникнення запальних клітин та активацію відповідних рецепторів. НПЗП здатні блокувати дію

брадикініну, що допомагає зменшити викликаний ним біль. Крім того, НПЗП сприяють зменшенню набряклості тканин, що також може бути причиною больового синдрому. Вони гальмують синтез простагландинів, які спричиняють розширення кровоносних судин і підвищення проникнення рідини у тканини. Зменшення набряклості сприяє зменшенню тиску на больові рецептори і полегшенню болю. Також НПЗП можуть проявляти центральну безпечнішу дію. Вони пригнічують міжнейронну передачу больових імпульсів у спинному мозку і центральній нервовій системі, що сприяє зменшенню больових відчуттів (Osafu N., 2017). Для прикладу можна навести результати метааналізу 43 досліджень, відповідно до яких застосування НПЗП не лише сприяло зменшенню больового синдрому, а й покращувало прохідність маткових труб (Dhasmana D., 2014).

Диклофенак натрію давно застосовується лікарями різних спеціальностей, залишаючись найпопулярнішим і найзатребуванішим у світі представником групи НПЗП. Основним механізмом дії препарату є пригнічення обох ізоформ ЦОГ із переважним впливом на ЦОГ-2, що дає змогу зменшити запалення, біль і лихоманку, зберігаючи водночас деякі захисні функції ЦОГ-1.

Диклофенак натрію виробництва компанії «Берлін-Хемі» (Диклоберл®) випускається в різних лікарських формах: таблетки, капсули, розчини для ін'єкцій та ректальні супозиторії. Це дає можливість індивідуально підбирати дозу та оптимальний спосіб введення залежно від потреб пацієнта. Високий лікувальний потенціал диклофенаку було доведено в усіх клінічних ситуаціях, коли показані НПЗП, у тому числі в акушерсько-гінекологічній практиці. Сучасна доказова база підтверджує ефективність диклофенаку (Downing S.J., 2002).

Із точки зору швидкого й ефективного усунення больового синдрому при терапії запальних захворювань важливо, щоб НПЗП діяв у безпосередньому вогнищі утворення больових імпульсів, тому диклофенак у формі ректальних супозиторіїв (Диклоберл®) є препаратом вибору при ЗЗОМТ. Ректальний спосіб доставки діючої речовини має численні переваги порівняно з пероральним прийомом. Зокрема, препарат не піддається значному печінковому метаболізму, що виключає ризик взаємодії ліків, а також передбачає можливість комбінування різних лікарських форм. Унікальна торпедоподібна форма супозиторію та додаткові допоміжні якісні речовини, що входять до складу препарату, забезпечують цілісність свічок та зручність їх використання.

Отже, з точки зору раціональності й успішності лікування ЗЗОМТ потребує комплексного підходу із включенням до схем терапії як антибактеріальних, так і протизапальних агентів. Диклофенак натрію (Диклоберл®) є сучасним представником групи НПЗП, ефективність та безпечність застосування якого доведено в багатьох клінічних ситуаціях: в анестезіологічній практиці, для контролю онкологічного болю та при акушерсько-гінекологічній патології, у тому числі при ЗЗОМТ.

Підготувала Анна Сочнева

Світлої пам'яті видатного акушера-гінеколога Ігоря Ярославовича Ковальчука

21 серпня виповнюється рік від дня смерті видатного українського лікаря акушера-гінеколога, завідувача акушерсько-фізіологічного відділення з післяпологовими палатами Львівського обласного клінічного перинатального центру (далі – Перинатальний центр) Ігоря Ярославовича Ковальчука. Дякуючи Ігорю Ярославовичу більше 7 тисяч жінок стали матерями (деякі – трьох дітей одночасно), життя багатьох породіль, які перебували у тяжкому або критичному стані, було врятовано, і на цьому досвіді виростало нове покоління акушерів-гінекологів.

Народився Ігор Ярославович Ковальчук 25 лютого 1956 року в с. Топорів Буського району Львівської області у сім'ї кравця та продавчині. У зв'язку із працевлаштуванням батька Ігоря у м. Львові на початку 1960-х років сім'я Ковальчуків переїхала до великого міста. У подальшому Ігор Ярославович із великою теплотою згадуватиме свої ранні роки проживання у сільській місцевості. Косіння трави босоніж, купання у ставку та гра у футбол із місцевими підлітками виховали в нього любов до спорту та здорового способу життя, що супроводжуватимуть його упродовж усього професійного шляху.

Бажання стати лікарем в Ігоря Ярославовича виникло не відразу. Уже в більш зрілому віці він часто прогулювався вулицею Пекарською у Львові, на якій розташований головний корпус Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, тодішнього Львівського державного медичного інституту (далі – ЛНМУ ім. Данила Галицького). Особлива атмосфера, навіяна унікальною архітектурою будівлі, історії про героїчні вчинки медиків раптом надихнули Ігоря Ярославовича стати лікарем. Мама Ігоря, Тетяна, підтримала його рішення. І вже у 1984 році він завершує ЛНМУ ім. Данила Галицького за спеціальністю «Лікувальна справа» й відправляється проходити інтернатуру за спеціальністю «Гінекологія» у містах Нововолинськ і Володимир Львівської області. У відповідь на можливість займатися академічною діяльністю Ігор Ярославович робить свідомий вибір повністю присвятити свій час лікарській практиці за спеціальністю «Акушерство і гінекологія».

Період інтернатури мав великий вплив на розвиток професійних навичок І.Я. Ковальчука, адже велику кількість медичних втручань доводилося проводити за незначного нагляду лікарів-наставників. Озираючись на своє минуле, Ігор Ярославович часто наголошував на значній ролі, яку відіграє ініціативність в особистому професійному формуванні молодих лікарів. На його думку, багатьом молодим лікарям бракувало сміливості прийняти свої перші пологи чи провести оперативне втручання – цей страх, як наслідок, не дозволяв спеціалістам на початку свого професійного шляху набути необхідних навичок або навіть повністю відбивав у них бажання займатися практичною лікарською діяльністю. Утім професійним наставникам судилося відіграти важливу роль у житті Ігоря Ярославовича. У 1986 році у м. Львові відкривається Перинатальний центр (тоді – Міський клінічний пологовий будинок (МКПБ) № 2), до колективу якого 1988 року приєднується І.Я. Ковальчук у якості лікаря-ординатора. Саме там він познайомиться зі своїми наставниками, проведе тисячі пологів та оперативних втручань а також зустріне свою майбутню дружину.

На той час Перинатальний центр слугував базою для кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького, яку очолював професор Олександр Мирославович Созанський. Між професором та Ігорем Ярославовичем зав'язалися хороші робочі стосунки, у яких перший ділився з молодим колегою не лише професійним досвідом, а й життєвою мудрістю. Молодий акушер-гінеколог у подальшому перейняв від наставника професора О.М. Созанського своє професійне кредо: «Незалежно від того, якою є мама, дитина, яку ми приймаємо, може вирости генієм. На кожного у Господа свій план».

Професор кафедри акушерства та гінекології ЛНМУ ім. Данила Галицького Віктор Миколайович Бесєдін також відіграв роль ментора у становленні Ігоря Ярославовича як лікаря. Здійснюючи оперативні втручання в акушерстві, Віктор Миколайович часто залучав до них молодого лікаря – спочатку як асистента, а потім як колегу.

У лютому 1997 року Ігор Ярославович проходить стажування в Університетській клініці «Мілард Філмор госпіталс» (м. Баффоло, штат Нью-Йорк, США). Повернувшись до України, він передавав отриманий досвід своїм колегам із Перинатального центру та інших закладів м. Львова та Львівської області. Здобуті знання також сприяли формуванню І.Я. Ковальчука як лікаря-акушера консерватора. Він дотримувався думки, що хірургічне втручання при розродженні є необхідним виключно тоді, коли цього вимагають медичні показання, і завжди віддавав перевагу пологам у фізіологічний спосіб. Спираючись на особистий багатий професійний досвід, Ігор Ярославович наводив наступне визначення філософському поняттю «акушерське щастя» – «коли мама гуляє з маленькою дитиною і підходить подякувати й показати, як росте дитя. А ще більшим воно є тоді, коли мама привозить народжувати дочку, яку 20 років тому сама народила у лікаря».

Попри це складні пологи та оперативні втручання все ж таки були важливою частиною професійного життя Ігоря Ярославовича. До них він підходив з відчуттям не лише особливої відповідальності, а й професійної цікавості. Так, під час роботи у Перинатальному центрі він частіше за інших приймав пологи в матерів, які народжували трійню, а також проводив оперативні

втручання високого рівня складності. У 2019-2021 роках, коли пандемія коронавірусної хвороби COVID-2019 охопила територію України, Ігор Ярославович самовіддано надавав екстрену медичну допомогу інфікованим вірусом вагітним жінкам, що проходили лікування у Центрі легеневого здоров'я у м. Львові. Був нагороджений Почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України за вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм, а також відзнаками регіонального й муніципального рівня за вагомий внесок у сферу охорони здоров'я, сумлінну працю, високий професіоналізм, відданість справі, активну громадянську позицію.

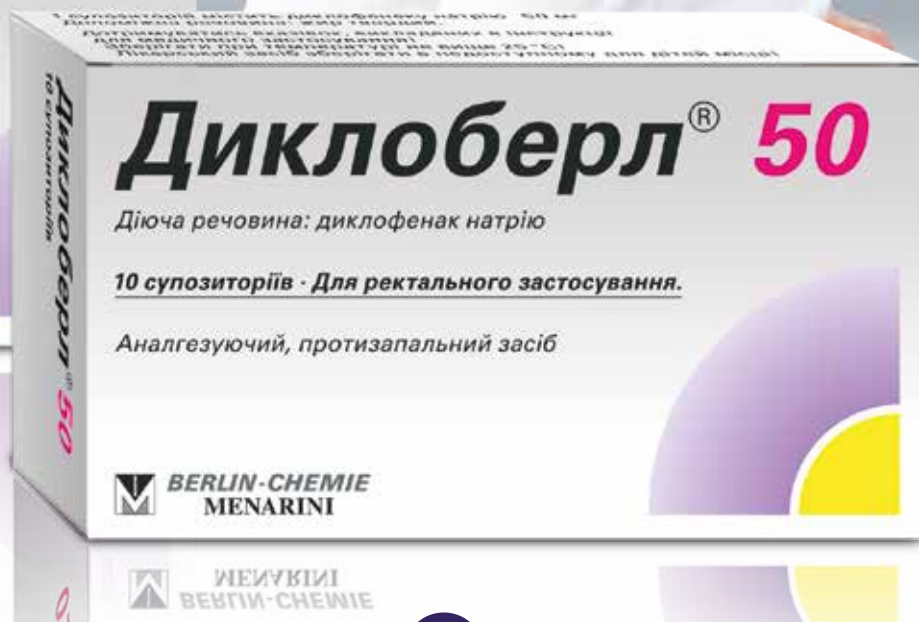
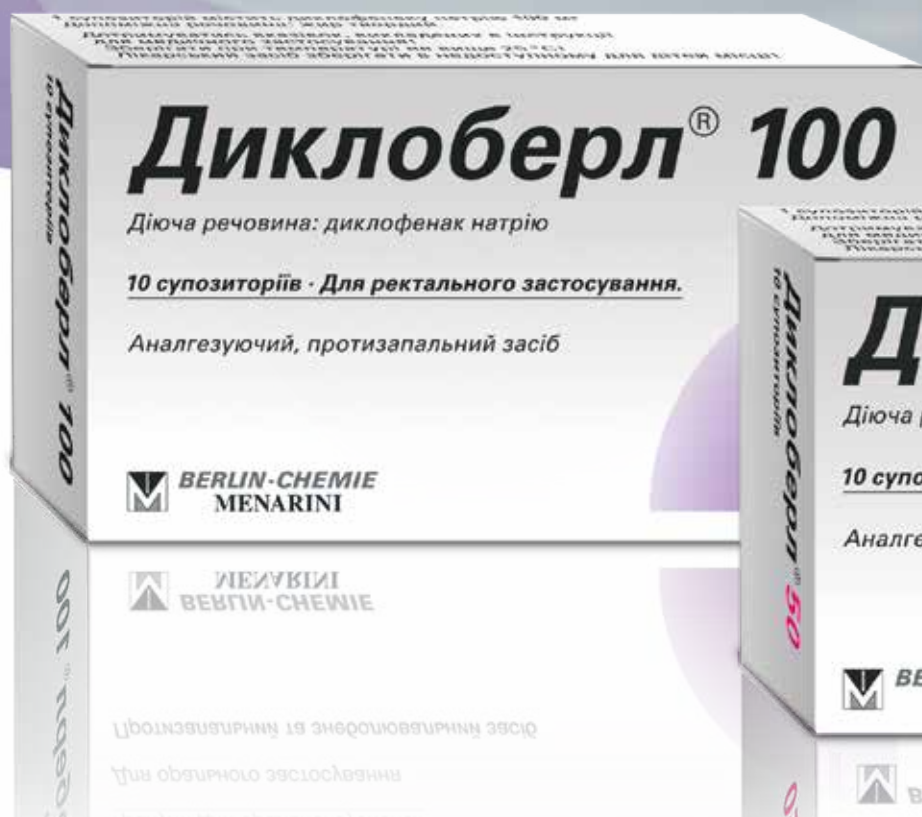
Серце Ігоря Ярославовича зупинилося 21 серпня 2022 року після гри у футбол, яким він ще змалку захоплювався. Похований видатний лікар на Личаківському цвинтарі у м. Львові.

В Ігоря Ярославовича Ковальчука залишилися дружина Наталія, яка працює лікарем-ревматологом, і двоє синів – Тарас, юрист, та Андрій, який займається підприємницькою діяльністю. Для них чоловік та батько залишається професійним і моральним авторитетом. Згадуючи про нього, самопожертва – це перше слово, що приходить на думку. Ігор Ярославович був прикладом того, як можна добровільно поступитися своїми особистими інтересами задля блага пацієнтів та членів сім'ї.



Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК
№1 В УКРАЇНІ
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЛІКАРІВ¹**



✓ **МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ
У ПЛАЗМІ КРОВІ ДОСЯГАЄТЬСЯ
ПРИБЛИЗНО ЧЕРЕЗ 1 ГОДИНУ²**

✓ **ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ²**

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**