



## Акушерство

## Гінекологія

## Репродуктологія



№ 1 (37) 2020

15 000 примірників\*

Передплатний індекс 89326



Доктор медичних наук,  
професор

Ірина Вовк

Дисменорея у підлітків

Читайте на сторінці 3



Доктор медичних наук,  
професор

Тетяна Авраменко

Гестаційний цукровий діабет:  
особливості діагностики  
в питаннях та відповідях

Читайте на сторінці 10



Королівський коледж  
акушерів та гінекологів

Коронавірусна інфекція  
(COVID-19) під час вагітності

Читайте на сторінці 35



Доктор медичних наук,  
професор

Валентин Свінцицький

Україна обирає європейські  
стандарти лікування хворих  
на рак яєчника

Читайте на сторінці 32



Кокрановская библиотека

Сравнение различных типов  
вакцин против ВПЧ  
и режимов их дозирования для  
профилактики заболеваний,  
вызванных данным вирусом,  
у женщин и мужчин

Читайте на сторінці 15

medinova

# Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atopobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу\*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності\*\*

Флуомізин. ДМУА. Фл. 20.03.02. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 17.05.2019.  
\*Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Grob, Hans Verstraeten, Florian Kaiser, Mario Vaneechoutte. BMC Research Notes 2012, 5:151  
\*\*Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.



ЗАГРОЗА ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ<sup>1</sup>

# Біолектра

У 2 РАЗИ ЗМЕНШУЄ ЧАСТОТУ  
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ<sup>1</sup>

- СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ ТОНУСА МАТКИ<sup>2,3</sup>
- ПОЛІПШУЄ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНИЙ КРОВООБІГ<sup>2,3</sup>
- СПРИЯЄ ШВИДКОМУ РЕГРЕСУ БОЛЬОВИХ ВІДЧУТТІВ<sup>2,3</sup>
- ПОДОВЖУЄ ГЕСТАЦІЙНИЙ ВІК ПЛОДА<sup>2,3</sup>



1 РАЗ НА ДОБУ



1. Міщенко В.П. та співавтори. Спосіб профілактики невиношування вагітності у жінок груп ризику. Інформаційний лист. – К.: Укрмедпатентінформ. – 2015. – 5с. 2. А. Я. Сенчук. «Лікування загрози переривання вагітності», Інформаційний лист МОЗ України, № 49/2 – 2016 3. А. Я. Сенчук, «Профілактика та лікування пізніх гестозів», Інформаційний лист МОЗ України, № 49/1 – 2016. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Біолектра Магnezіум Фортіссімум.

Інформація про лікарській засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності.

Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Зберігати в недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції.

Біолектра Магnezіум Фортіссімум: РП № 13697/01/01 від 02.10.2019.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ "Натурфарм", вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

**HERMES**  
ARZNEIMITTEL

Виробник:  
Гермес Арцнайміттель GmbH (Німеччина)

Постачальник:  
Альпен Фарма АГ (Швейцарія) [www.alpenpharma.ua](http://www.alpenpharma.ua)





**І.Б. Вовк**, д. мед. н., професор, **В.Ф. Петербурзька**, к. мед. н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

# Дисменорея у підлітків

**У статті описано форми, етіологію, патогенез та клінічну картину дисменореї у дівчат-підлітків. Представлено тактику обстеження хворих, а також особливості диференціальної діагностики дисменореї. Подано алгоритм лікування пацієнток цієї категорії. Нестероїдні протизапальні препарати слід вважати першочерговими засобами для полегшення болю у підлітків. Також при дисменореї патогенетично виправданою є гормональна терапія (гестагени, комбіновані оральні контрацептиви).  
Ключові слова:** дисменорея, дівчата-підлітки, нестероїдні протизапальні препарати, гестагени.

Дисменорея — це циклічний патологічний процес, що проявляється болем унизу живота під час менструації й супроводжується комплексом вегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних порушень. Частота дисменореї у підлітків у структурі гінекологічної захворюваності становить від 7,9 до 22%. Цей показник підвищується з гінекологічним віком і досягає піку на 5-му році після менархе, зазвичай зберігається у віці 20-24 років, а потім поступово знижується [1, 2]. У репродуктивному віці дисменорея здебільшого є результатом набутих захворювань органів малого таза (так звана вторинна дисменорея), що зустрічається у 30-33% жінок [3].

Первинна дисменорея (ідіопатична, функціональна) — це болучі менструації за відсутності патології з боку органів малого таза, тобто відчуття болю під час менструального циклу, не пов'язані зі структурними аномаліями. Це захворювання частіше зустрічається у дівчат-підлітків і виникає з менархе або впродовж 1-1,5 року після нього. Вторинна дисменорея — це результат органічної патології органів малого таза. Також виділяють компенсовану та декомпенсовану форми дисменореї. При компенсованій формі прояви патологічного процесу у дні менструації не змінюються, при декомпенсованій формі інтенсивність болю у пацієнток з кожним роком підвищується.

## Етіологія та патогенез

Передумовою появи первинної дисменореї є дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та кірково-підкіркових взаємовідносин, що супроводжується порушенням синтезу естрогенів, прогестерону, нейротрансмітерів та інших біологічно активних сполук. Але завжди при цьому патологічному процесі має місце порушення секреції естрогенів та прогестерону [3].

Відомо, що естрогени стимулюють продукцію простагландинів (ПГ), окситоцину та вазоактивних речовин. Секреція ПГ<sub>F<sub>2α</sub></sub> і ПГЕ<sub>2</sub> знаходиться під контролем ферменту циклооксигенази (ЦОГ), активний синтез якої відбувається за певного рівня як прогестерону, так і естрогенів, переважно в лютеїновій фазі менструального циклу. При порушенні балансу естрогенів та прогестерону, тобто при відносному зниженні концентрації прогестерону та підвищенні вмісту естрогенів, значно стимулюється секреція ЦОГ та викид ПГ. Встановлено, що зниження синтезу прогестерону жовтим тілом призводить до порушення стабільності лізосом ендометріальних клітин і вивільнення ферменту фосфоліпази A<sub>2</sub>, яка конвертує жирні кислоти в арахідонову кислоту. Арахідонова кислота одночасно є попередником ПГ, тромбоксанів та лейкотрієнів. Стимуляція секреції ЦОГ, активний синтез якої відбувається в лютеїновій фазі менструального циклу, призводить до посиленого утворення з арахідонової кислоти таких ейкозаноїдів, як ПГ і тромбоксани, та виходу їх у кровоносне русло. Одночасно збільшується і синтез лейкотрієнів. Таким чином, внаслідок падіння рівня прогестерону відбувається зниження стабільності лізосомальних клітинних

мембран і посилюється вивільнення фосфоліпази. У результаті цього збільшується вміст попередника ПГ — арахідонової кислоти, а внаслідок активації ЦОГ відбувається посилений синтез ПГ<sub>F<sub>2α</sub></sub>, ПГЕ<sub>2</sub> і тромбоксану A<sub>2</sub>. Гіперпродукція ПГ, тромбоксану A<sub>2</sub>, лейкотрієнів, порушення співвідношення ПГ<sub>F<sub>2α</sub></sub> і ПГЕ<sub>2</sub> призводять до спастичних скорочень міометрія, виникнення ангіоспазму та появи ішемічного болю під час менструації [4].

У патогенезі дисменореї мають значення як локальні, так і системні процеси. Із локальних реакцій головну роль відіграє посилення синтезу ПГ і лейкотрієнів на фоні зниження рівня прогестерону у крові перед початком менструації. Гіперактивність міометрія та порушення гемодинаміки у вигляді спазму судин призводить до локальної ішемії клітин, накопичення біологічно активних речовин, сенсibilізації нервових закінчень до дії брадикінінів та інших медіаторів запалення, їх подразнення та появи болю. Посилення болю спричиняє накопичення у тканинах іонів калію та вивільнення кальцію під час менструації.

Системні реакції зумовлені надходженням надлишку ПГ та лейкотрієнів у систему гемоциркуляції та їх впливом на чутливі до них органи-мішені. ПГ — це універсальні тканинні гормони, які забезпечують зв'язок між різними відділами нейроендокринної системи. Тому під впливом підвищеної концентрації ПГ та іонів калію і кальцію у тканинах матки може виникати ішемія інших органів та тканин, що призводить до появи таких екстрагенітальних порушень, як головний біль, блювання, діарея, кардіалгія, метеоризм, коливання артеріального тиску та ін. [5].

Самі ПГ та лейкотрієни не здатні викликати больовий імпульс, але вони потенціюють ефекти істинних медіаторів болю. Таким чином, біль при дисменореї має dvojake походження: він виникає внаслідок маткових скорочень та вторинної ішемії, а також у результаті підвищення чутливості тканин до медіаторів болю. Достатньо високий рівень прогестерону в лютеїновій фазі при нормальному менструальному циклі є одним із факторів, що запобігає гіперпродукції ПГ і виникненню дисменореї [6].

До появи симптомів первинної дисменореї призводять також посилення викиду вазопресину, окситоцину, брадикініну, біогенних амінів. Дисменорея може бути наслідком дисморфізму сполучної тканини, пов'язаного із вродженим або набутим дефіцитом внутрішньоклітинного магнію. Крім того, у виникненні больового синдрому при дисменореї важливе значення має дисфункція спінальних нейронів та зниження порога больової чутливості внаслідок послаблення гальмування з боку антиноцицептивної системи [7].

При дисменореї порушення ендокринних та психовеgetативних функцій лімбіко-ретикулярного комплексу пов'язані з активацією адренергічної системи або зі змінами метаболізму серотоніну. Причиною аномального функціонування адренергічних або серотонінергічних структур прийнято вважати недостатність синтезу або рецепції ендорфінів. Має значення



І.Б. Вовк

емоціональна нестабільність пацієнтки, її фізичне та психологічне навантаження, дія факторів навколишнього середовища та індивідуальне сприйняття болю [8].

Таким чином, патогенез болю при первинній дисменореї зумовлений недостатньою концентрацією прогестерону в лютеїновій фазі менструального циклу, що сприяє гіперпродукції ПГ та можливому порушенню їх співвідношення. Це призводить до підвищення скоротливої функції міометрія, виникнення судинного спазму та локальної ішемії. У свою чергу, порушення гемодинаміки судин малого таза призводить до гіпоксії клітин. Під впливом підвищеної концентрації ПГ та біологічно активних речовин, які внаслідок порушення проникності клітин виходять у позаклітинний простір, відбувається подразнення нервових закінчень, що спричиняє біль. Формування больового синдрому при дисменореї завершується за участі вегетативної нервової системи.

- Виділяють наступні причини вторинної дисменореї:
- ендометріоз, аденоміоз;
  - запальні захворювання органів малого таза;
  - спайковий процес у порожнині таза;
  - кісти яєчників;
  - лейоміома матки;
  - вроджена недостатність судинної системи органів малого таза (варикоз вен таза);
  - вроджені обструктивні вади розвитку мюллерових проток;
  - синдром Аллена — Мастерса.

Найбільш поширеними причинами вторинної дисменореї є генітальний ендометріоз та запальні захворювання внутрішніх статевих органів. Больовий синдром при вторинній дисменореї має свої особливості: він, як правило, спостерігається у жінок більш старшого віку без скарг на болучі місячні, що мали місце раніше; біль виникає в перший день менструації або пізніше. Можлива наявність міжменструального болю, поява надмірних менструацій та постменструальних крововиділень [9, 10].

При первинній і вторинній дисменореї генез болю та формування больового синдрому мають однаковий патофізіологічний шлях і багато загальних патогенетичних ланок незалежно від наявності органічного субстрату. Найбільш важливим фактором у лікуванні вторинної дисменореї є усунення її причини. Саме тому точна діагностика захворювання важлива для його успішного лікування.

## Клінічна картина

При первинній дисменореї клінічна картина характеризується болем, що локалізується у нижніх ділянках живота з іррадіацією у поперек. Біль може виникати вже за 1-2 дні до менструації і тривати в перші 2-3 дні. Часто біль супроводжується різними нейровегетативними, обмінними, психоемоційними порушеннями (слабкість, нудота, головний біль, діарея, здуття живота, дратівливість та ін.). Патогенетично тяжкість перебігу дисменореї корелює із тривалістю та надмірністю менструацій.

Результати опитувальників якості життя дівчат із дисменореєю свідчили про негативний вплив даної патології на їх фізичне та психосоціальне функціонування. Пацієнтки з тяжкою формою первинної дисменореї частіше скаржаться на поганий сон, у них має місце підвищений ризик виникнення тривожності, депресивних станів.

За ступенем тяжкості виділяють легку (І ступінь), помірну (ІІ ступінь) та тяжку (ІІІ ступінь) форми захворювання (таблиця). Діагностика первинної (ідіопатичної,

Продовження на стор. 4.

| Таблиця. Система оцінки дисменореї за ступенями тяжкості (Делігеорглу Е., 1996) |                                                                                   |                 |                   |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------------|
| Ступінь тяжкості                                                                | Прояви захворювання                                                               | Працездатність  | Системні симптоми | Необхідність в анальгезії        |
| 0                                                                               | Відсутні                                                                          | Не порушена     | Відсутні          | Відсутня                         |
| I                                                                               | Біль слабо виражений, повсякденна активність зрідка знижена                       | Порушена рідко  | Відсутні          | Анальгетики застосовуються рідко |
| II                                                                              | Сильний біль, повсякденна активність знижена                                      | Помірно знижена | Поодинокі         | Необхідна, має хороший ефект     |
| III                                                                             | Надмірний біль, повсякденна активність різко знижена, наявні вегетативні симптоми | Різко знижена   | Виникають часто   | Анальгетики низькоєфективні      |

## Дисменорея у підлітків

Продовження. Початок на стор. 3.

функціональної) дисменореї ґрунтується на наявності болючих менструацій, які не мають органічної причини (відсутність анатомічних змін при гінекологічному обстеженні) та супроводжуються можливими вегето-судинними порушеннями.

Диференціальна діагностика спрямована на виключення захворювань, які мають органічну причину виникнення болювого симптому (вторинна дисменорея). При цьому необхідно мати на увазі, що гіперпродукція ПГ також є одним із супутніх станів ендометріозу, що пояснює факт циклічного характеру болю і дозволяє провести паралелі між цим органічним захворюванням і первинною дисменореєю.

Для уточнення причини захворювання можливим є проведення проби з інгібіторами синтезу ПГ – нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), які призначають під час очікування болювого симптому. Це забезпечує найбільш раціональні шляхи подальшого обстеження та лікування хворих [11]. Швидке зниження інтенсивності болю і супутніх проявів захворювання в перші 3 год після прийому препарату та збереження позитивного ефекту в наступні дні спостерігаються у хворих із функціональною гіперпростагландинемією. Отримання таких результатів проби дозволяє обмежити обстеження хворих ехографією органів малого таза, за необхідності проводять ехоенцефалографію та визначають психоемоційні особливості пацієнтки.

Якщо біль зберігається або навіть посилюється, незважаючи на продовження прийому НПЗП, на 2-3-й день рясної менструації, але потім послаблюється на 5-й день проби, це більш характерно для пацієнток із ендометріозом геніталій [12]. Якщо після прийому першої таблетки препарату пацієнтка вказала на закономірне послаблення інтенсивності болю, а далі відмічає збереження болісних відчуттів до кінця прийому препарату, можна припустити наявність у неї хронічного запалення геніталій.

Відсутність знеболювального ефекту препарату протягом всієї проби, у т.ч. і після першої таблетки, дозволяє припустити наявність можливих вад розвитку матки, шийки матки, піхви з порушенням відтоку менструальних виділень. Отримання таких результатів має спонукати лікаря до проведення більш ретельного обстеження для визначення причини виникнення болювого синдрому. На відміну від дисменореї, хронічний тазовий біль – це біль у ділянці таза тривалістю 6 міс та більше, що може мати постійний, періодичний характер та бути циклічним або ациклічним [13].

### Лікування

Серед першочергових вимог до препаратів, що призначаються дівчатам-підліткам, виділяють їх безпечність, ефективність, легке дозування, мінімізацію поліпрагмазії. Поряд із цим швидке та ефективне усунення болю в пацієнтки має здійснюватися з урахуванням її індивідуального сприйняття болю.

За своїм механізмом дії спазмолітики (дротаверин) усувають або запобігають спазмам гладкої мускулатури, надаючи знеболювальний ефект, тим самим нормалізуючи функцію органу, при цьому вони не втручаються в механізми виникнення болю. Дротаверин поліпшує кровопостачання тканин, усуває ішемію, що в цілому сприяє усуненню болю при дисменореї. Властивості дротаверину, що дозволяють добре проникати в різні тканини, дуже низький відсоток побічних ефектів, особливо порівняно із застосуванням НПЗП та гормонів, а також наявність лікарських форм як для ентерального, так і для парентерального введення дають можливість широко застосовувати цей препарат при виникненні болю різного ступеня. При цьому спазмолітики, на відміну від ненаркотичних анальгетиків, не маскують картину важкого органічного ураження і не викликають утруднень у верифікації діагнозу. Дротаверин може бути рекомендований до застосування як ефективний та безпечний препарат для лікування первинної дисменореї, особливо при поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту (коліт). Препарат призначають по 1 таблетці 3 рази на день під час болючих менструацій. Співвідношення «користь/ризик» при лікуванні дротаверином є позитивним [14].

До спазмолітиків можна додавати таку терапію, як  $\alpha$ -токоферолу ацетат (вітамін Е) та препарати, що містять магній. Вітамін Е як антиоксидант знижує інтенсивність окиснення ненасичених жирних кислот, які є субстратом для синтезу ПГ, а також сприяє мобілізації ендорфінів із гіпоталамо-гіпофізарних структур. Вітамін Е призначають по 100-200 мг/добу перорально за 2-3 дні до очікуваної болючої менструації та під час неї. Курс лікування становить 3 міс. Магній як антагоніст іонів кальцію бере участь у процесах мембранного транспорту і сприяє зниженню скоротливої активності гладких та поперечно-смугастих м'язів. Магне-В<sub>6</sub> призначають у другу половину менструального циклу та в перші дні менструації по 1-2 таблетки 2-3 рази на день упродовж 3 міс.

При перших ступенях тяжкості первинної дисменореї терапевтичний ефект можуть мати такі види немедикаментозної терапії, як голкорексфлексотерапія, лікувальна фізкультура і дихальна гімнастика, що сприяють нормалізації кровообігу та функціональної активності органів черевної порожнини й малого таза.

З огляду на те, що в основі дисменореї лежить феномен локальної гіперпродукції ейкозаноїдів, застосування спазмолітиків може розглядатися тільки як паліативне, але не патогенетично обґрунтоване лікування, і тому воно не завжди дає очікуваний знеболювальний ефект. Одним із головних орієнтирів у виборі оптимального препарату для лікування дисменореї є індивідуальна інтенсивність болювих відчуттів у пацієнтки та прогнозована тривалість його застосування [16].

**Усі лікарські засоби, що призначаються при дисменореї та мають патогенетичне виправдання, умовно поділяють на 3 групи:**

- НПЗП;
- гестагени;
- комбіновані оральні контрацептиви (КОК).

Більшість терапевтичних підходів до лікування дисменореї засновані на перериванні каскаду реакцій, що зумовлені викидом ПГ у систему гомоциркуляції [15].

Лікування первинної (функціональної) дисменореї включає призначення НПЗП як інгібіторів синтезу ПГ (рис. 1). НПЗП здебільшого використовують дівчата і молоді жінки, які не бажають застосовувати протизаплідні та інші гормональні препарати, або у випадках, коли останні їм протипоказані.

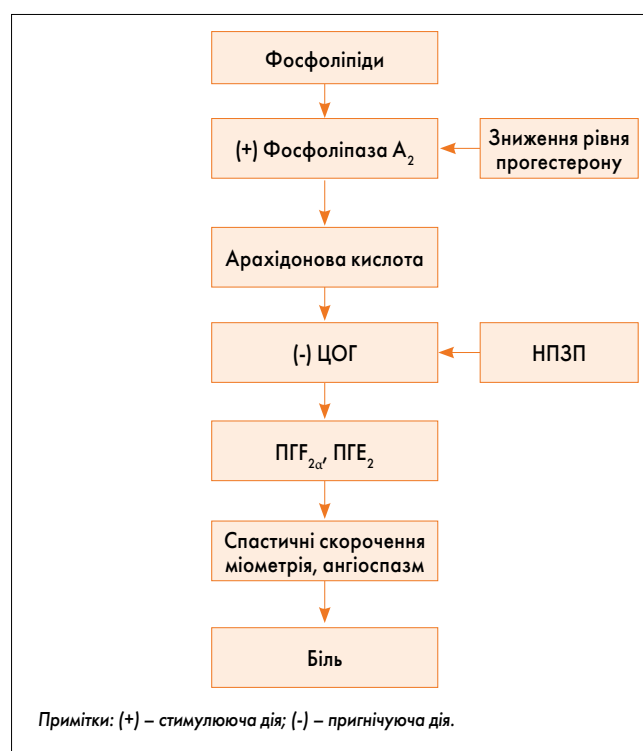


Рис. 1. Вплив НПЗП на ланки каскаду трансформації арахідонової кислоти

Препарати групи НПЗП є неселективними інгібіторами ЦОГ, які пригнічують дію обох її різновидів – ЦОГ-1 і ЦОГ-2, отже, знижують синтез ПГ, зменшують вивільнення медіаторів запалення і знижують чутливість кровоносних судин до брадікініну та гістаміну. НПЗП мають знеболювальні властивості й рекомендовані

до застосування при виникненні болювих відчуттів під час менструації [4, 6].

Найбільш ефективним є призначення цих препаратів за 1-2 дні до початку чергової менструації та протягом перших 2-3 днів під час менструації. Загальні принципи лікування полягають у застосуванні мінімально ефективної дози препарату, прийомі одночасно не більше одного НПЗП та своєчасній відміні препарату за відсутності болю.

За недостатньої ефективності одного з НПЗП можна спробувати приймати інший. Тривалість застосування препарату з метою лікування дисменореї зазвичай не перевищує 5-6 днів. Використання НПЗП має певні переваги: так, на відміну від гормональних препаратів, вони призначаються тільки впродовж 2-4 днів на місяць, що зручно та економічно вигідно для пацієнтки. Крім того, вони усувають не лише біль під час менструації, а й інші симптоми дисменореї – нудоту, блювання, діарею тощо.

Якщо застосування НПЗП не забезпечує достатнього покращення стану пацієнтки, у циклічному режимі призначаються гормональні препарати – гестагени або КОК.

У дівчат-підлітків із первинною дисменореєю гормональна терапія сприяє корекції їх гормонального стану, запобігає виникненню гіперплазії ендометрія, що веде до зменшення синтезу ПГ та лейкотрієнів і нормалізує простагландин-залежні реакції організму дівчат. Препарати призначають у звичайному циклічному режимі впродовж щонайменше 3 міс.

Для лікування первинної дисменореї гестагенами краще обирати препарати, які є аналогами натурального прогестерону: дидрогестерон, мікронізований прогестерон. На відміну від натурального прогестерону, вони ефективні при пероральному прийомі. Призначаються гестагени у другій фазі менструального циклу. За своєю дією вони не впливають на овуляцію, викликають повноцінну трансформацію ендометрія, пригнічують гіперпроліферативні процеси в ендометрії, знижують мітотичну активність клітин, що сприяє зменшенню продукції ПГ і, відповідно, зниженню скоротливої активності матки. Таким чином, гестагени забезпечують зменшення або зникнення болісних маткових скорочень. Під впливом гестагенів знижується секреція ПГ не тільки в ендометрії, а й у структурах центральної нервової системи та інших тканинах. Зниження під дією гестагенів препаратів рівня вазопресину, який бере участь у виникненні первинної дисменореї, розглядається як один із механізмів їх позитивної дії. Додатковим фактором є те, що вони сприяють нормалізації тону вегетативної нервової системи.

Дидрогестерон є гормонально-активним стероїдом, ретро-ізомером натурального прогестерону, який добре всмоктується при пероральному прийомі, має високу селективну активність та біодоступність, але не проявляє естрогенної, андрогенної та термогенної активності. Завдяки високій біодоступності та прогестагенній активності основного метаболіту доза дидрогестерону, необхідна для забезпечення однакового клінічного ефекту, є у 10-20 разів нижчою, ніж доза мікронізованого прогестерону [7, 17]. У терапевтичних дозах препарат не блокує овуляцію, тобто процеси фолікуло- та стероїдогенезу в яєчниках не порушуються, що є дуже важливим для дівчат у період статевого дозрівання. Дидрогестерон (дуфастон) призначається по 20 мг/добу у другій фазі менструального циклу (з 11-го або 16-го по 25-й день циклу) протягом 3-6 менструальних циклів.

Для дівчат, які мають регулярні статеві відносини і не бажають у даний час реалізовувати свою репродуктивну функцію, препаратами вибору в лікуванні дисменореї є КОК. Лікувальний ефект КОК при дисменореї забезпечується зниженням гормональної активності яєчників, що веде до ановуляції, у результаті чого знижується рівень ПГ, окситоцину, вазопресину, зменшується скоротлива активність міометрія, і, як наслідок, симптоми дисменореї зникають або стають менш вираженими. Крім того, КОК зменшують обсяг менструальної крововтрати за рахунок пригнічення проліферації ендометрія, знижують поріг збудливості гладком'язових клітин, що також сприяє усуненню хворобливих симптомів при менструації [18].

Вибір препарату здійснюється з урахування таких умов, як мінімальна трансформація в печінці, висока біодоступність та афінність до органів-мішеней. Для лікування дисменореї оптимальним є застосування низько- та мікродозованих КОК. Зниження вмісту етинілестрадіолу поліпшує переносимість КОК, що визначає підвищення прихильності пацієнтки до даного методу лікування. Мінімізувати вірогідний негативний вплив на обмін речовин та поліпшити переносимість препаратів необхідно і правильним вибором гестагенного компоненту.



З М І С Т

ГІНЕКОЛОГІЯ

**Дисменорея у підлітків**

I.Б. Вовк, В.Ф. Петербурзька. . . . . 3-5

**Репродуктивні порушення у пацієнок із гіперпролактинемією на прикладі клінічних випадків** . . . . . 12-13

**Сравнение различных типов вакцин против ВПЧ и режимов их дозирования для профилактики заболеваний, вызванных данным вирусом, у женщин и мужчин**

H. Bergman, B.S. Buckley, G. Villanueva, J. Petkovic, C. Garritty, V. Lutje, A.X. Riveros-Balta, N. Low, N. Henschke . . . . . 15

**Нерегулярність менструального циклу – єдина скарга на прийомі: тактика лікаря** . . . . . 20-21

**Тиболон – сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки** . . . . . 22-23

**Оптимизация медикаментозной терапии воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы** . . . . . 27-28

АКУШЕРСТВО

**Гестаційний цукровий діабет: особливості діагностики в питаннях та відповідях**

Т.В. Авраменко, І.М. Мелліна . . . . . 10-11

**Селен та прееклампсія: глобальні перспективи** . . . . . 16-17

**Тактика ведення вагітних із залізодефіцитною анемією**

Основні положення рекомендацій Британського товариства гематології . . . . . 18-19

**Коронавірусна інфекція (COVID-19) під час вагітності**

E. Morris, P. O'Brien, G. Goodyear et al. . . . . 35-38

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Чи завжди слід використовувати антибактеріальні засоби після уродинамічних досліджень у пацієнтів групи високого ризику?**

P. Miotla, S. Wawrysiuk, K. Naber et al. . . . . 14

**Аминогликозиды как компонент антибактериальной терапии в гинекологии**

М.В. Майоров, С.В. Ворошук, Е.А. Жуперкова, С.И. Жученко, О.Л. Черняк . . . 24-26

**Фармакологічне лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі**

Керівництво з клінічної практики Європейського ендокринологічного товариства

R. Eastell, C.J. Rosen, D.M. Black, A.M. Cheung, M.H. Murad, D. Shoback. . . . . 29-31

**VII Міжнародний конгрес неонатологів України «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні»** . . . . . 39

МАМОЛОГІЯ

**Ефективність препаратів Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії**

С.Л. Уї, С. Воттс, Р. Макклін, С.Ч. Пак . . . . . 6-8

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

**Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника**

В.С. Свінціцький, О.В. Сумкіна, О.П. Ренкас, А.В. Свінціцька, О.І. Бублієва, О.М. Мовчан . . . . . 32-34

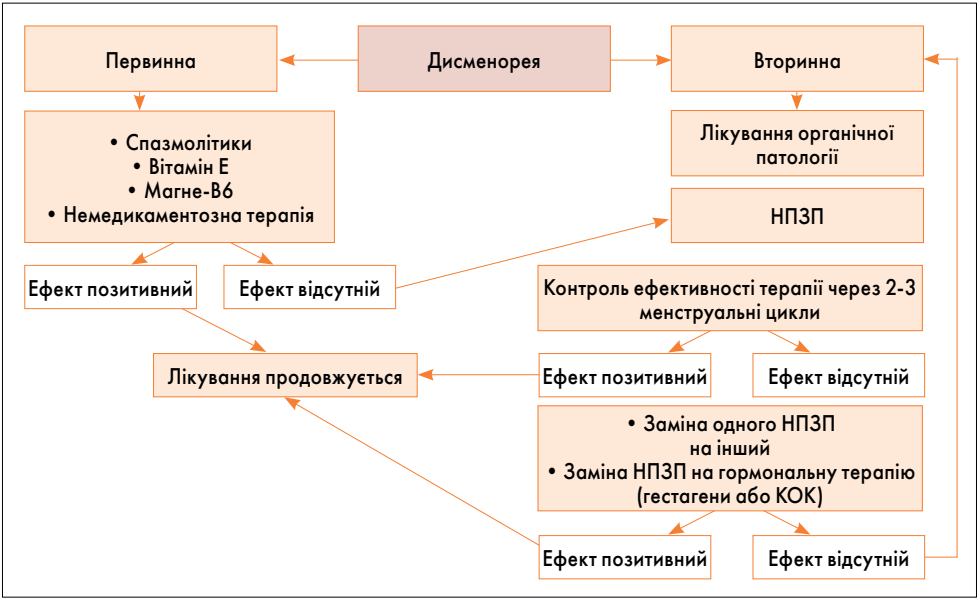


Рис. 2. Алгоритм лікування дисменореї у дівчат

Тому при виборі КОК для лікування дисменореї особлива увага приділяється гестагенному компоненту. Такі гестагени останніх (3-4-го) поколінь, як дезогестрел, гестаген, дроспіренон, є активними формами прогестерону, що не потребують метаболізму в печінці та мають біодоступність близько 100%. Це особливо важливо за наявності у пацієнтки супутніх обмінно-ендокринних порушень. Препарати, які містять ці гестагени, рідше викликають такі побічні ефекти, як головний біль, менорагія, масталгія, нудота. Лікарські засоби, які мають в своєму складі дроспіренон, краще призначати пацієнткам із проявами вірилізації [19, 20].

Тривалість курсу гормональної терапії становить не менше 3-6 міс. Контроль ефективності лікувального впливу має здійснюватися в перші півроку кожні 3 міс, а потім 1 раз на 6 міс. Під час контрольного огляду необхідно звертати увагу на скарги пацієнтки й відзначати зміни її гінекологічного статусу.

Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону не призначають для емпіричного лікування дівчат із підозрою на первинну дисменорею через можливість їхнього негативного впливу на організм підлітка.

Алгоритм лікування дисменореї у дівчат представлено на рис. 2.

Згідно з даними експертів Комітету з охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів-гінекологів (2018), розробленні наступні лікувальні рекомендації [21].

- У більшості підлітків із дисменореєю діагностовано її первинну форму. Такі пацієнтки будуть позитивно реагувати на лікування НПЗП, які слід вважати першочерговими засобами для полегшення болю у підлітків, або/ та на гормональну терапію (гестагени, КОК).
- Якщо пацієнтка не відчуває клінічного покращення протягом 3-6 міс від початку терапії, особливо якщо за даними анамнезу, фізикального обстеження та ультразвукового дослідження органів малого таза не була встановлена інша причина хронічного тазового болю або вторинної дисменореї, слід запідозрити наявність ендометріозу.
- Рекомендованим лікуванням ендометріозу у підлітків є консервативна хірургічна терапія з діагностичною та лікувальною метою у поєднанні із супресивною терапією для запобігання проліферації ендометрія.
- У пацієнок із ендометріозом, які страждають від стійкого болю, незважаючи на консервативну хірургічну терапію та гормональне лікування, часто дієвим є призначення агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону протягом 6 міс разом із «терапією прикриття».
- Підліткам з ендометріозом не слід тривало призначати знеболювальні препарати без спеціалізованого нагляду.

**Література**

1. Вовк І.Б., Юзько О.М., Вдовиченко Ю.П. (ред.). Гінекологія дитячого та підліткового віку: Підручник. – К.: ВСВ «Медицина», 2011. – 424 с.
2. Вольф М., Штуте П. Гінекологіческая эндокринология и репродуктивная медицина. – М.: МЕД пресс-информ. – 2018. – 512 с.
3. Adams Hillard P.J. Menstruation in young girls: a clinical perspectiv //Obstet. Gynecol. – 2002. – 99. P. 655-662.
4. De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S., Bianchin L. et al. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge // J. Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2015, 13. P. 512-516.
5. Дубровина Н.В., Твердикова М.А. Проблема первичной дисменореи: возможности терапии НПВП // РМЖ. – 2014. – № 1. – С. 63-71.
6. Делигеорглу Э., Арвантинос Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. –1996. – № 4. – С. 50-52.
7. Джобава Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 23-28.
8. Андреева В.О., Машталова А.А. Дисменорея у подростков – проблемы диагностики и перспективы лечения // РЗДП. – 2015. – № 5. – С. 10-20.
9. Уварова Е.В., Гайнова И.Г., Петрова С.Б. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков // РМЖ. – 2006. – № 16. – С. 120-125.
10. Greene R., Stratton P., Cleary S. Diagnostic experience among 4334 women reporting surgically diagnosed endometriosis // J. Fertil. Steril. – 2009, 91. P. 32-41.
11. Данилушкина Е.О., Батырова З.К., Буралкина Н.А. Эндометриоз у подростков. Новые гипотезы и практические наблюдения // РЗДП. – 2015. – № 6. – С. 25-29.
12. Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных первичной и вторичной дисменореей // РМЖ. – 2005. – № 17. – С. 1146.
13. Brosens I., Gordts S., Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention? Not just compassion // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – № 8. – P. 2026-2031.
14. Крутова В.А., Тулендинова А.И., Асланян И.А. К вопросу о купировании тазовой боли при дисменорее в подростковом возрасте // РЗДП. – 2016. – № 4. – С. 57-60.
15. Елизаветина Г.А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – Т. 3 (3). – С. 99-101.
16. Debski R., Niemiec T., Mazurek M. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea protocol DOROTA // Gynec. Pol. – 2007. – Vol.78. – P. 933-938.
17. Hazel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adult: an update on pharmacological treatments and management strategist // J. Expert Opin Pharmacother. – 2012. – 13. – P. 2157-2170.
18. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of Progestins // Maturitas. – 2008. – Vol. 61. – № 1-2. – P. 171-180.
19. Якушевская О.В., Ревазова З.В. Микронизированные оральные контрацептивы в терапии дисменореи // РМЖ. – 2014. – № 1. – С. 41-49.
20. Dmitrovic R., Kunselman A., Legro R. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 119 (6). – P. 1143-1150.
21. Potter J., Santelli J. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians // Minerva Pediatr. – 2015. – Vol. 67 (1). – P. 33-45.
22. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. – AGOG Committee Opinion № 760 // American College of Obstetricians and Gynecologists. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – 132. – P. 249-258.

# Ефективність препаратів Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії

## Систематичний огляд та метааналіз

**Циклічна масталгія (ЦМ) – один із найпоширеніших передменструальних розладів у жінок 20-50 років. Приблизно 80% пацієнток репродуктивного віку скаржаться на ЦМ різного ступеня тяжкості (Carmichael, 2008). Масталгія – це болісне відчуття у грудях, яке називають циклічним, оскільки воно триває від середини лютеїнової фази до її завершення й, імовірно, є проявом латентної гіперпролактинемії (Bone et Mills, 2013). Гіперсекреція пролактину гіпофізом перед менструацією або у відповідь на щоденні стресові подразники може виникати внаслідок недостатньої інгібуючої дії дофаміну, що регулює виділення цього гормону (Wuttke et al., 2003).**

З огляду на вищезазначене перспективними є дослідження прутняка звичайного (лат. Vitex agnus-castus), який має дофамінергічну активність і здатен зменшувати біль та дискомфорт в осіб із ЦМ. Діючі речовини прутняка зв'язуються із дофаміновими D<sub>2</sub>-рецепторами головного мозку, пригнічуючи лакотропні клітини передньої долі гіпофіза, що секретують пролактин.

Прутняк звичайний містить більше десяти активних сполук, серед яких найбільш вивченими є дофамінергічні дитерпени (Bone et Mills, 2013). Саме завдяки дофаміноподібній активності Vitex agnus-castus опосередковано сприяє формуванню жовтого тіла, зменшуючи вираженість передменструального синдрому (ПМС).

ПМС реєструють у більшості (до 85%) жінок протягом репродуктивного періоду життя. У 2-10% пацієнтів виникають тяжкі передменструальні симптоми, зокрема масталгія, дисфорія, дратівливість та напруженість (Bone et Mills, 2013). Прутняк звичайний використовували для усунення симптомів ПМС ще в епоху середньовіччя, а європейці середини 20-го століття вважали цю рослину «панацеєю» від усіх гінекологічних захворювань. Починаючи з 1930-х років було створено сучасні препарати прутняка, які пройшли численні клінічні дослідження. Сьогодні це одна з найбільш вивчених лікарських рослин (Bone et Mills, 2013).

Для виробництва сучасних ліків від ПМС отримують сухий екстракт плодів прутняка. Однак кожен препарат суттєво відрізняється від інших за своїми фармакологічними властивостями, зокрема вмістом агнусиду або кастицину та дозою рослинного екстракту. Відповідно до монографії Європейського Союзу щодо Vitex agnus-castus (European Union Herbal Monograph on Vitex Agnus-Castus L., Fructus, 2018), його оптимальною лікарською формою є сухий екстракт із концентрацією діючої речовини 6-12:1, екстрагент – етанол 60% (м/м) (препарат Префемін, Ataha Pharma). Проте в англomовних країнах більш поширена настоянка із прутняка з концентрацією 1:5 або екстракт у співвідношенні 1:2 (Bone et Mills, 2013). У нещодавньому дослідженні, де вивчали 17 препаратів Vitex agnus-castus, виявлено, що вміст агнусиду (14-5054%) і кастицину (3-1272%) суттєво відрізнявся від рекомендованих мінімальних показників (Fukahori et al., 2014). Відтак, якість фітопрепаратів може бути дуже різною, а уніфікованих міжнародних стандартів щодо їхнього складу не існує.

Серед наукових праць виділяють кілька систематичних оглядів, автори яких довели користь прутняка звичайного при ПМС. Однак у жодному із них не розглянуто лікування ЦМ. Тому метою цього огляду є встановлення ефективності прутняка в жінок із масталгією, враховуючи надійність досліджень, можливі похибки та точність результатів.

### Матеріали та методи Пошук літератури

Із травня по жовтень 2018 року автори здійснювали систематичний пошук праць у системах PubMed, Cochrane Library,

EBSCOhost (усіх базах даних), PsycINFO, Ovid (MEDLINE), ProQuest і Web Of Science за такими ключовими словами: «Vitex», «agnus-castus», «дерево цнотливості», «черне-чий перець», «авраамове дерево», «плід прутняка звичайного» та «масталгія», «мастодинія», «гіперпролактинемія», «передменструальний синдром», «ПМС».

### Критерії підбору матеріалу для дослідження

Критерії включення робіт в огляд: (1) клінічне дослідження; (2) прийом прутняка звичайного в якості терапевтичного втручання; (3) залучення до випробування жінок у період пременопаузи, які скаржились на чутливість/біль у грудях перед менструацією, та (4) зареєстрований рівень чутливості/болю у грудях до та після дослідження, що дозволило оцінити результат дослідження. Додаткові критерії метааналізу: (5) рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), де контрольним препаратом виступало плацебо або аналогічна речовина, (6) наведена середня зміна інтенсивності болю, на підставі якої можна було розрахувати розмір ефекту, тобто стандартизовану середню різницю (standardized mean difference, SMD).

### Результати

Проведено якісний огляд 25 досліджень, із яких критеріям включення до метааналізу відповідали лише 10.

### Циклічна масталгія

Ефекти прутняка в пацієнток із ЦМ вивчали у 9 клінічних дослідженнях. Більшість учасників були жінками репродуктивного віку (18-45 років) з регулярним менструальним циклом, які скаржились на ЦМ і не мали зл�якісних новоутворень молочної залози, інших тяжких захворювань грудей або ендокринопатії. Первинним результатом вважали зміну інтенсивності болю у грудях після терапії прутняком. Крім того, автори огляду порівняли рівень пролактину (РП) сироватки у пацієнток із гіперпролактинемією до і після відповідного лікування.

**Vitex agnus-castus проти плацебо.** У 4 дослідженнях (Wuttke et al., 1997; Halaska et al., 1999; Scaldarella et al., 2008; Aydin et al., 2012) вчені порівнювали суб'єктивну інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою, яка має форму лінійки.

Встановлено, що 3-місячне лікування препаратами прутняка звичайного є ефективнішим, ніж терапія плацебо такої ж тривалості. За даними Halaska et al., протягом перших 2 міс випробування жінки, які приймали Vitex agnus-castus, швидше відчували полегшення болю, ніж особи, які отримували плацебо. Wuttke et al. виявили, що результат від застосування таблеток і розчину прутняка є однаковим. Перевагу прутняка над плацебо також встановлено Scaldarella et al. (для невеликої популяції пацієнтів, n=20) та Aydin et al. у нерандомізованому дослідженні (НРД).

В іншому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні Mirghafourvand et al. підтверджено, що Vitex agnus-castus ефективніше усуває біль, ніж плацебо. У групі, що приймала прут-

няк, була меншою фактична кількість днів, протягом якої пацієнтки скаржились на масталгію, і нижча середня тривалість більового синдрому.

**Vitex agnus-castus проти фармацевтичних препаратів.** Препарати прутняка звичайного порівнювали із стандартними ліками від ЦМ в одному відкритому РКД (Kilicdag et al., 2004) і трьох НРД (Malykhina et al., 2006; Aydin et al., 2012; Dinc et Coskun, 2014). Vitex agnus-castus виявився настільки ж дієвим, як і агоністи дофаміну та нестероїдні протизапальні препарати. Kilicdag et al. зіставили його дію з ефектами бромокриптину, Malykhina et al. – бромокриптину та достинексу, Aydin et al. – мелоксикаму, а Dinc і Coskun – флурбіпрофену. Усі ці автори не виявили статистично значущої різниці між протибільовою активністю прутняка та синтетичних фармацевтичних препаратів.

**Зниження рівня пролактину.** У жінок із ЦМ часто виявляють підвищений рівень пролактину (протягом лютеїнової фази), хоча не всі пацієнтки із гіперпролактинемією скаржаться на біль у грудях. За даними Wuttke et al. і Malykhina et al., лікування прутняком звичайним суттєво знижувало рівень пролактину. Ефекти фітопрепаратів були більш вираженими, ніж дія плацебо, і зіставними із впливом бромокриптину та достинексу. На відміну від агоністів дофаміну, Vitex agnus-castus незначно зменшує частоту галактореї. Крім того, за результатами УЗД до і після лікування прутняком, ця рослина не впливає на щільність залозистих тканин і товщину молочної протоки грудей (Malykhina et al., 2006).

**Клінічні спостереження.** Kedrova et al. здійснили спостереження за 127 жінками з дисплазією молочної залози, ускладненою масталгією (циклічною або нециклічною), яких лікували прутняком. Після 4-місячної безперервної фітотерапії усунуто біль у 82,9% осіб із ЦМ та у 27,3% пацієнток із нециклічним більовим синдромом. Враховуючи ці результати, препарати Vitex agnus-castus показані лише при циклічній формі масталгії. До того ж препарати даної рослини виявились у 2,6 раза ефективнішими серед осіб, які лікувалися понад 6 міс, ніж у тих, хто припинив терапію раніше.

### Передменструальний синдром

Застосування прутняка звичайного в осіб із масталгією на тлі ПМС вивчали у 12 клінічних випробуваннях. Учасники досліджень мали ПМС або більш тяжкий передменструальний дисфоричний розлад, встановлені відповідно до діагностичних критеріїв DSM-III-R або DSM-IV-R.

Тяжкість ПМС визначали за допомогою опитувальників, де вказували вираженість наведених симптомів, зокрема масталгії. Замість терміну «інтенсивність болю» вчені запровадили поняття «вираженість масталгії», тобто ступінь дискомфорту у грудях, на який скаржились пацієнтки: від відчуття наповненості залоз до їх чутливості й спонтанного болю (Loch et al., 2000).

**Vitex agnus-castus проти плацебо.** Дію прутняка звичайного порівнювали з плацебо у 6 рандомізованих контро-

льованих дослідженнях (Turner et Mills, 1993; Schellenberg, 2001; Ma et al., 2010; Schellenberg et al., 2012; Zamani et al., 2012; Kaplanoğlu et Aban, 2016), де брали участь пацієнтки із ПМС. Turner і Mills не виявили статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами прутняка й плацебо, хоча Vitex agnus-castus краще усував тривожність/неспокій. Однак у цьому дослідженні використано соєве плацебо, що містить деякі активні речовини. За останніми даними, ізофлавоної сої також полегшують симптоми ПМС (Kim et al., 2006; Hafiz et al., 2016).

За результатами інших 5 РКД, які проводили Schellenberg et al., Ma et al., Zamani et al. та Kaplanoğlu et Aban, встановлено перевагу Vitex agnus-castus над плацебо. Особи, яким було призначено прутняк звичайний, отримали нижчий загальний бал тяжкості ПМС і супутньої масталгії, ніж учасниці, які приймали плацебо. Отже, між показниками двох груп досягнуто статистично значущої різниці.

**Vitex agnus-castus проти контрольних препаратів.** Atmaca et al. порівняли ефективність прутняка звичайного та інгібітора зворотного захоплення серотоніну (флуоксетину) в осіб із ПМС. У цьому дослідженні розраховано частку пацієнток, у яких досягнуто належного зменшення симптомів (68,4% – у групі флуоксетину і 57,9% – серед осіб, які приймали прутняк). Порівнюючи прутняк звичайний із препаратами магнію, Di Pierro et al. виявили, що він значно ефективніше зменшує вираженість масталгії та інших симптомів ПМС, крім анорексії. Клінічна дія магнію при масталгії виявилася незначною. Kaplanoğlu і Aban вивчали лікування ПМС за допомогою гормональних контрацептивів (етинілестрадіол/дроспіренон) та Vitex agnus-castus. Зазначені препарати однаково дієво усували передменструальні порушення: тривогу, втомлюваність, підвищений апетит, безсоння, скарги з боку молочної залози та набряки.

**Клінічні спостереження.** У 4 РКД (Marinov et al., 2011; Momoeda et al., 2014; Loch et al., 2000; Gumenyuk, 2010) отримано пропозиції щодо застосування прутняка звичайного у клінічній практиці. Встановлено позитивний вплив Vitex agnus-castus на симптоми ПМС, зокрема на масталгію, яку реєстрували у 81,6% учасниць. Після лікування прутняком частка жінок із масталгією зменшилась до 64%, а більшість осіб, які продовжували відчувати дискомфорт (78,7%), описували його як незначну чутливість грудей.

За даними Momoeda et al., 3-місячна терапія прутняком звичайним виявилася ефективною у 91% пацієнток із ПМС. Встановлено суттєве зниження середньої загальної вираженості ПМС та середньої вираженості масталгії. Gumenyuk представив результати терапії 31 пацієнтки із ПМС легкого та середнього ступеня, із яких 19 скаржились на масталгію. Після 3-місячного лікування середні показники тяжкості ПМС зменшились більш ніж удвічі. До того ж в осіб із масталгією, які приймали прутняк, нормалізувався рівень пролактину.

Продовження на стор. 8.





## Негормональна терапія

### Сімідона



#### Негормональна терапія клімактеричного синдрому

- Безпечна альтернатива МГТ<sup>2,4,5</sup>
- Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення<sup>1-3</sup>
- Індивідуальний підбір дози<sup>2,3</sup>
- Сприяє збереженню метаболічних показників<sup>6</sup>

**Склад:** 6,5 мг/13 мг нативного екстракту кореневищ Циміцифи-ги (42,25/84,5 мг сухої речовини)

**Спосіб застосування:** 1 таб. один раз на день впродовж мінімум 6 тижнів. Рекомендоване довгострокове використання

[cimidona-amaxa.com](http://cimidona-amaxa.com)

<sup>1</sup> Інструкція по застосуванню Сімідона. <sup>2</sup> Shellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. <sup>3</sup> Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden—Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin® uno. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 02/2007. <sup>4</sup> Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism 16(5):214-221. <sup>5</sup> Garito-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323. <sup>6</sup> Monocentric retrospective cohort study (CIMBOLIC). Stute P, Ost L, Birkhofer L, Bern, 2009-2016.FH, Nr UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р.

\* Менопаузальна гормональна терапія

### Префемін



#### Негормональна терапія порушень менструальної функції

- Зниження продукування пролактину<sup>1</sup>
- При порушеннях менструального циклу<sup>1,6</sup>
- При мастодинії та масталгії<sup>1,2-5</sup>
- При дисфункціональних кровотечах<sup>6</sup>
- При передменструальному синдромі<sup>2-5</sup>
- Рекомендований в якості першої лінії терапії<sup>7</sup>

**Склад:** 20 мг нативного екстракту Прутьняка звичайного (180 мг сухої речовини)

**Спосіб застосування:** 1 таб. один раз на день, мінімальний курс лікування 3 місяці

[prefemin-amaxa.com](http://prefemin-amaxa.com)

<sup>1</sup> Інструкція по застосуванню Префемін. <sup>2</sup> Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo-controlled study. BMJ 322(7279):134-137. <sup>3</sup> Shellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. <sup>4</sup> Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS): Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 3(2). <sup>5</sup> Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. <sup>6</sup> Eltobogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. <sup>7</sup> Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland // P. Stute, C. Bodmer, U. Ehler, R. Eltobogen, A. Ging, J. Strauß & M. von Wolff, Gynecological PPT, Nr 11A / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.



С.Л. Уї<sup>1,2</sup>, С. Ваттс<sup>2</sup>, Р. Макклін<sup>2</sup>, С.Ч. Пак<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Центр нетрадиційної та альтернативної медицини, м. Сінгапур, Сінгапур, <sup>2</sup>Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, м. Батерст, Австралія

# Ефективність препаратів Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії

## Систематичний огляд та метааналіз

Продовження. Початок на стор. 6.

Крім того, доведено ефективність Vitex agnus-castus у підлітків. Marinov et al. повідомили, що у 73,2% дівчат, які приймали прутняк звичайний, виявлено полегшення симптомів ПМС після трьох циклів терапії. Серед жінок, які скаржилися на масталгію, у 65% зареєстровано зникнення цього симптому, а у 20% – зменшення його вираженості. Також виявлено, що 10-денний прийом Vitex agnus-castus, починаючи з 19-го дня циклу, не поступався за дієвістю стандартної щоденної схеми лікування.

**Інші порушення менструального циклу.** Проведено 4 дослідження, де вивчали застосування Vitex agnus-castus при масталгії на фоні інших менструальних розладів. Ledina і Prilepskaya у РКД порівняли препарати прутняка та вітаміну Е в лікуванні масталгії, викликаній комбінованими оральними контрацептивами. У групі, що отримувала прутняк звичайний, інтенсивність болю зменшувалася швидше, ніж серед пацієнток, які отримували вітамін Е, хоча через 5 міс учасниці обох груп скаржилися лише на незначну чутливість грудей. Середній рівень пролактину значно підвищився в когорті, якій було призначено вітамін Е, тоді як у жінок, які застосовували Vitex agnus-castus, він залишався стабільним.

Suturina et al. у своєму РКД вивчали дію прутняка в жінок із неопластичною гіперпролактинемією. Як і в інших випробуваннях, згаданих вище, препарати прутняка та бромокриптин були рівноцінними у зниженні рівня пролактину, але Vitex agnus-castus ефективніше усував масталгію.

Kuznetsova et al. довели, що при лікуванні порушень менструального циклу та супутньої масталгії у підлітків та молодих жінок (16-26 років) доцільніше призначати Vitex agnus-castus, ніж полівітаміни. Крім того, препарати цієї рослини дієві серед пацієнток інших вікових груп. За даними Kulagina, прутняк звичайний зменшував вираженість масталгії у жінок із дифузною мастопатією в період перименопаузи, тобто переходу до клімаксу (віком 44-55 років). Встановлено також, що Vitex agnus-castus та бромокриптин рівною мірою знижують рівень пролактину й зменшують інтенсивність болю в грудях.

**Побічні ефекти та безпека.** У всіх дослідженнях препаратів прутняка звичайного встановлено їх безпеку й не зареєстровано жодного важкого побічного ефекту. Невелика кількість пацієнтів скаржилися на нудоту, головний біль, підвищену втомлюваність/загальну слабкість, дезорієнтацію, шлунково-кишкові розлади та порушення менструального циклу. Більшість зареєстрованих явищ були неспецифічними й аналогічними ефектам ноцебо. Пацієнтки краще переносять терапію Vitex agnus-castus, ніж бромокриптином, який часто викликає у них побічні ефекти (Kilicdag et al., 2004; Malykhina et al., 2006; Suturina et al., 2011; Kulagina, 2016).

### Обговорення

Сьогодні препарати прутняка звичайного є дієвим варіантом терапії в осіб із ЦМ. Результати цього огляду зіставні

з даними кількох попередніх. У 2003 році Wuttke et al. припустили, що дофамінергічні речовини прутняка можуть зменшувати вираженість передменструальних розладів. Carmichael здійснив огляд 3 РКД і 2 когортних досліджень, підтвердивши ефективність прутняка в осіб із ЦМ. Ще більше досліджень охопили у своїй роботі Seidlova-Wuttke та Wuttke. Вони довели фармакологічну й клінічну користь прутняка в осіб із передменструальними розладами, зокрема масталгією та латентною гіперпролактинемією. Систематичний огляд кількох РКД, виконаний van Die et al., був присвячений застосуванню Vitex agnus-castus при гінекологічних захворюваннях. Ученими встановлено, що прутняк зменшує вираженість ПМС, передменструального дисфоричного розладу та латентної гіперпролактинемії, яка проявляється масталгією. Особливістю даної праці є те, що це перший систематичний огляд, де оцінено дієвість прутняка звичайного в осіб із ЦМ і встановлено розмір ефекту від його застосування (ступінь зменшення болю у грудях).

У більшості згаданих у цьому огляді досліджень брали участь жінки репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом, однак позитивну дію Vitex agnus-castus встановлено також для підлітків (Marinov et al., 2011; Kuznetsova et al., 2015), жінок у період перименопаузи (Kulagina, 2016), пацієнток із менструальними розладами (Kuznetsova et al., 2015) та осіб, які приймають комбіновані оральні контрацептиви (Ledina et Prilepskaya, 2011). Проте, щоб підтвердити дієвість прутняка в зазначених популяціях із ЦМ, потрібно здійснити подальші дослідження.

Стандартна тривалість терапії Vitex agnus-castus становить 3 міс, хоча позитивні зміни виявляють уже через місяць. Біль у грудях зменшується поступово, а оптимального результату можна досягти через 3 міс. Однак, на думку деяких учених, щоб пролонгувати ефект від лікування, препарати прутняка доцільно приймати протягом 6 міс або довше (Kedrova et Levakov, 2017; Di Piero et al., 2009). Крім того, пацієнтки з порушеннями менструального циклу можуть потребувати більш тривалої терапії

(Kuznetsova et al., 2015). Відтак, потрібно дослідити застосування Vitex agnus-castus довше 3 місяців.

Препарати Vitex agnus-castus є безпечними для застосування. У всіх розглянутих дослідженнях реєстрували лише легкі й зворотні побічні явища. Ці дані зіставні з результатами систематичного огляду Daniele et al. та аналогічних праць (Carmichael, 2008; Wuttke et al., 2003; van Die et al., 2013; Cerqueira et al., 2017; Rafieian-Kopaei et Movahedi, 2017).

Враховуючи високу частоту побічних ефектів (Groen et al., 2017) при лікуванні бромокриптином (у 28% пацієнток відзначали головний біль, у 23% – порушення менструального циклу, у 20% – нудоту, у 8% – збільшення маси тіла), в осіб із ЦМ доцільніше застосовувати препарати прутняка. Vitex agnus-castus еквівалентний за дією бромокриптину, але, на противагу йому, не викликає синдрому відміни. Тому препарати із прутняком звичайним можуть розглядатися як терапія першої лінії в осіб із ЦМ.

### Висновки

За даними 17 РКД та 8 НРД встановлено належне зменшення інтенсивності болю у грудях при застосуванні препаратів прутняка звичайного. Vitex agnus-castus не поступається за активністю стандартним фармакологічним препаратам від ЦМ і викликає менше побічних явищ, тому є бажаним варіантом лікування. Існує потреба в подальших РКД належного дизайну, за допомогою яких можна буде визначити оптимальну тривалість лікування прутняком звичайним і вплив різних доз цієї рослини. У наступних підтверджувальних дослідженнях слід перевірити стандартизовані екстракти Vitex agnus-castus, розподілити жінок із ЦМ на підгрупи й використати найбільш універсальні інструменти для визначення ефективності цього препарату.

Підготувала Анна Сакалош

За матеріалами S.L. Ooi, S. Watts, R. Mclean & S.C. Pak. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia. A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Womens Health. doi: 10.1089/jwh.2019.7770.



## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Пациентку с тяжелой формой COVID-19 вылечили клетками пуповины

Китайские ученые сообщили о нескольких случаях излечения пациентов от коронавируса COVID-19 с помощью трансплантации мезенхимальных клеток пупочного канатика. Одной из них стала 65-летняя китаянка с сахарным диабетом. По оценкам ВОЗ, эпидемия COVID-19 носит характер пандемии, и пока от нового вируса нет вакцин и специфической терапии. Сегодня ко всем пациентам применяют неспецифическую противовирусную терапию и симптоматическое лечение в зависимости от состояния человека и от анамнеза.

Учитывая, что большинство летальных случаев вызвано тяжелой воспалительной реакцией и грубыми нарушениями функции легких, ученые в ускоренном режиме разрабатывают альтернативные варианты лечения. Одним из них стала трансплантация стволовых клеток.

Китайские ученые представили новый успешный случай излечения с помощью трансплантации мезенхимальных клеток пупочного канатика, сообщает пресс-служба Института стволовых клеток человека. Ранее Пекин сообщил о семи пациентах, которым тоже успешно выполнили трансплантацию стволовых клеток. Трех человек в больнице города Хаунган готовят к трансплантации.

Трансплантация мезенхимальных клеток пупочного канатика методом внутривенной инфузии была выполнена 65-летней пациентке в тяжелом состоянии в отделении интенсивной терапии в больнице города Куньмин. Женщина заболела в конце января и сначала получала стандартную терапию – противовирусные препараты и антибиотики. После краткосрочного улучшения ее состояние ухудшилось. В анамнезе у нее был сахарный диабет 2-го типа.

Первая инфузия клеток была выполнена 9 февраля, вторая – через три дня. Уже 13 февраля женщина смогла встать с постели. Была зафиксирована положительная динамика, улучшилось общее состояние. Финальную трансплантацию провели 15 февраля. Сегодня все жизненно важные показатели состояния здоровья пациентки вернулись к норме, результат теста на наличие коронавируса – отрицательный.

«Достигнутые результаты доказывают, что трансплантация мезенхимальных клеток пупочного канатика может быть идеальным выбором для самостоятельного или комбинированного лечения COVID-19 у пациентов в тяжелом состоянии», – го-

ворится в выводах исследования. «Известно, что коронавирус COVID-19 вызывает серьезные повреждения легких, печени и других органов, может регулировать гиперреактивность иммунной системы, поэтому ученые сейчас обратились к терапии стволовыми клетками. Применение мезенхимальных клеток доказало эффективность и безопасность для многих заболеваний в рамках клинических исследований. Среди них сахарный диабет 2-го типа и его осложнения, ряд аутоиммунных заболеваний, повреждения спинного мозга, аутизм, ДЦП, остеопороз, рассеянный склероз и другие. Теперь эффект подтвержден и для лечения осложнений от коронавируса COVID-19», – прокомментировал сообщение из Китая директор Гемабанка Александр Приходько.

### ESC рекомендовало продолжать терапию антигипертензивными средствами во время эпидемии COVID-19

Европейское общество кардиологов (ESC) выступило с заявлением, в котором признало необоснованными опасения насчет приема ингибиторов АПФ и БРА в условиях вспышки COVID-19 и рекомендовало не прекращать терапию этими препаратами. В связи со свидетельствами высокой смертности у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией специалисты выдвинули гипотезу о том, что это может быть связано с приемом антигипертензивных средств, говорится в заявлении.

В статье, опубликованной в The Lancet Respiratory Medicine, сообщается, что новый коронавирус подобно SARS-CoV для проникновения в клетку связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2). Это вызвало резонанс в социальных сетях Великобритании, где последовали предположения об увеличении риска инфицирования и тяжести протекания COVID-19 при приеме ингибиторов АПФ и БРА, повышающих уровень этого фермента. Вслед за этим некоторые пациенты отказались от приема данных препаратов.

Эксперты ESC рекомендуют врачам и пациентам продолжать терапию антигипертензивными препаратами и подчеркивают, что достаточных клинических и научных данных о рисках приема ингибиторов АПФ и БРА в контексте вспышки COVID-19 нет.

По материалам <https://medvestnik.ru>



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

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

**Медична газета «Здоров'я України».**  
**Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»**  
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

|                                             |                                   |                                                                           |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР<br>ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ | Ігор Іванченко<br>Людмила Жданова | Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.<br>Передплатний індекс 89326 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

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

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

Газету віддруковано: ТОВ "ПРИНТ МЕДІА"  
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50

Підписано до друку березень 2020 р.  
Замовлення № 0166.  
Наклад 15 000 прим.

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

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

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

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
  - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
  - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**  
Нове в медицині та медичній практиці  
Передплатний індекс – **35272**  
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік  
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 405 грн
  - на 6 місяців – 810 грн
  - на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»  
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

- |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»</b><br>Передплатний індекс – <b>89326</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн         | <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»</b><br>Передплатний індекс – <b>37639</b><br>Періодичність виходу – 6 разів на рік<br>Вартість передплати на рік – 570 грн, на півріччя – 285 грн             |
| <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»</b><br>Передплатний індекс – <b>37635</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн  | <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»</b><br>Передплатний індекс – <b>37633</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн                   |
| <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»</b><br>Передплатний індекс – <b>37634</b><br>Періодичність виходу – 5 разів на рік<br>Вартість передплати на рік – 475 грн                                   | <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»</b><br>Передплатний індекс – <b>37631</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн           |
| <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Педіатрія»</b><br>Передплатний індекс – <b>37638</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн                                        | <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»</b><br>Передплатний індекс – <b>49561</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн |
| <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»</b><br>Передплатний індекс – <b>37632</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн | <b>«Медична газета «Здоров'я України».</b><br><b>Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»</b><br>Передплатний індекс – <b>86683</b><br>Періодичність виходу – 4 рази на рік<br>Вартість передплати на рік – 380 грн, на півріччя – 190 грн                       |

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»  
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.  
Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com



НАША АДРЕСА:  
«Видавничий дім «Здоров'я України»,  
03035, м. Київ,  
вул. Генерала Шаповала, 2  
Відділ передплати:  
тел.: + 380 (44) 364-40-28,  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



# Гестаційний цукровий діабет: особливості діагностики в питаннях та відповідях

**Гестаційний цукровий діабет є значущою медико-соціальною проблемою для багатьох країн світу. Світове медичне співтовариство розглядає гестаційний діабет (ГД) як пріоритетний напрямок у справі охорони здоров'я матері та дитини. Попередження ГД, його вчасний скринінг та діагностика, якомога більш раннє ефективне лікування, профілактика ускладнень вагітності й тяжких хронічних захворювань у матері та дитини в подальшому є важливими завданнями надання медичної допомоги цій категорії хворих.**

Про фактори ризику, клінічні прояви, особливості проведення скринінгу та діагностики ГД у вагітних розповіли завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Василівна Авраменко та старший науковий співробітник відділення, доктор медичних наук Ірина Михайлівна Мелліна.

**Останнім часом у світі дедалі більше уваги приділяється такому захворюванню, як гестаційний цукровий діабет. Чи значуща ця патологія для нашої країни?**

— Безумовно, так. Гестаційний цукровий діабет призводить до численних ускладнень вагітності, високої дитячої перинатальної захворюваності й смертності. Більш того, перенесений ГД у багато разів підвищує ризик розвитку тяжкої хронічної патології у матері та дитини в подальші роки життя. Враховуючи значну поширеність ГД, це призводить до суттєвого погіршення здоров'я теперішнього й майбутнього поколінь та нації в цілому.

**До яких саме негативних наслідків призводить ГД під час вагітності та в подальшому?**

— У практиці ведення жінок із ГД часто спостерігаються загроза невиношування вагітності та передчасні пологи, преєклампсія, у тому числі тяжкі її форми. Нерідко мають місце плацентарна дисфункція, дистрес плода, такі характерні для будь-якого цукрового діабету (ЦД) ускладнення, як багатоводдя, макросомія плода, діабетична фетопатія. Досить часто виникає необхідність розродження шляхом операції кесаревого розтину.

Серед крупних новонароджених, матері яких страждали на ГД, дуже частим явищем є пологовий травматизм. У цих немовлят виявляються травми шийного відділу хребта, гостре порушення мозкового кровообігу, дистонія плечиків, перелом ключиці, параліч Ерба. У новонароджених дітей від матерів із ГД може розвиватися тяжка асфіксія, респіраторний дистрес-синдром, неонатальна гіпоглікемія, метаболічна кардіоміопатія. Дуже частим і життєво небезпечним ускладненням є діабетична фетопатія — патологія, яка проявляється характерним зовнішнім виглядом дитини, полісистемними ураженнями, метаболічними та ендокринними дисфункціями. Перинатальна смертність при ГД у 5 разів вища, ніж загалом у популяції.

У жінок, які перенесли це захворювання, а також у їхнього потомства виникає високий ризик розвитку в подальші роки життя ожиріння, ЦД 2-го типу, захворювань серцево-судинної системи, метаболічного синдрому.

**Що являє собою гестаційний цукровий діабет?**

— Передусім, слід зауважити, що у вагітних жінок можуть спостерігатися ЦД 1-го або 2-го типу, який було діагностовано раніше; ЦД 1-го або частіше 2-го типу, що виявлено вперше під час вагітності, так званий маніфестний ЦД; і власне ГД.

Із клінічної точки зору ГД — це захворювання, яке характеризується гіперглікемією, що вперше виявлена під час вагітності, але не відповідає критеріям маніфестного ЦД. Із позицій патогенетичних ГД зумовлений недостатньо високим продукуванням інсуліну у відповідь на пригнічення вагітності фізіологічну інсулінорезистентність.

**У жінок із якими станами, патологією тощо частіше можна очікувати на розвиток ГД? Чи існують фактори ризику ГД?**

— Фактори ризику цього захворювання існують. На ранніх термінах вагітності їх необхідно виявляти,

усувати деякі з них, а в подальшому не допускати появи нових, що дозволяє запобігти розвитку ГД.

До ризик-факторів ГД відносять надлишкову масу тіла та ожиріння, патологічне (надмірне) збільшення ваги у І-ІІ триместрах вагітності, обтяжену спадковість щодо ЦД 2-го типу, гіподинамію, куріння, стрес.

Важливими факторами підвищення ризику виникнення ГД є полікістоз яєчників, гіпертонічна хвороба, прийом глюкокортикостероїдів незадовго до та/або під час вагітності, етнічна приналежність.

У жінок, які мають народжувати повторно, ризик розвитку ГД також підвищується за наявності цього захворювання при попередній вагітності (вагітностях), у разі народження раніше дитини з великою масою тіла ( $\geq 4000,0$  г), у випадку анте-, інтра- або постнатальної загибелі плода чи новонародженого за неясної причини.

Наші спостереження показали, що наявність будь-якого одного, двох або всіх трьох таких факторів ризику ГД, як надлишкова маса тіла або ожиріння, патологічне збільшення ваги у І-ІІ триместрах вагітності, а також спадкова обтяженість щодо ЦД 2-го типу, виявляється у переважній більшості вагітних із ГД. Поєднання двох із цих факторів або усіх трьох значно підвищує ризик розвитку захворювання.

**Якими є клінічні прояви гестаційного діабету?**

— У переважній більшості жінок ГД має безсимптомний перебіг. Тому, враховуючи небезпеку захворювання для матері та дитини й значну його поширеність, скринінг ГД необхідно проводити у всіх вагітних. Якомога більш раннє виявлення порушень вуглеводного обміну та повна їх корекція дозволяють покращити й навіть нормалізувати перебіг та закінчення вагітності у хворих на ГД.

**Як слід проводити скринінг і діагностику ГД у вагітних жінок? Лікарів яких спеціальностей слід залучати?**

— Направляти вагітну на дослідження стану вуглеводного обміну та інтерпретувати результати тестування мають акушери-гінекологи, і насамперед — акушери-гінекологи жіночих консультацій. Також до цього можуть бути залучені терапевти, які спостерігають за вагітними з екстрагенітальною патологією. Спеціальна консультація ендокринолога для встановлення діагнозу ГД не потрібна.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO, 2015), скринінг і діагностика ГД проводяться у два етапи.

І етап — визначення рівня глюкози у плазмі венозної крові натще у всіх жінок при першому зверненні з приводу вагітності незалежно від наявності факторів ризику цього захворювання. Виняток становлять пацієнтки із ЦД 1-го або 2-го типу, який було діагностовано до вагітності жінки із демпінг-синдромом, а також тимчасово особи з гострою патологією (загостренням хронічної), у тому числі з тяжкими проявами раннього гестозу. У цих вагітних дослідження проводиться після нормалізації стану.

Якщо на І етапі ГД не виявлено, проводиться ІІ етап — виконання перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) на терміні вагітності 24–28 тижнів; оптимальним терміном для дослідження є 24–26 тижнів гестації.

Виконувати ПТТГ на ранніх термінах вагітності, у тому числі й за наявності факторів ризику захворювання, міжнародною акушерською спільнотою не рекомендується. Немає жодних підстав робити це і в нашій країні.

У жінок із високим ризиком розвитку ГД і нормальними показниками глікемії при першому дослідженні визначення рівня глюкози венозної плазми натще



Т.В. Авраменко



І.М. Мелліна

ми рекомендуємо проводити додатково на терміні вагітності 18–20 тижнів, а ПТТГ обов'язково виконувати у 24–26 тижнів.

Слід зауважити, що при проведенні дослідження стану вуглеводного обміну необхідно обов'язково дотримуватися певних правил. Так, визначення рівня глюкози натще, а також ПТТГ виконують на фоні як мінімум триденного звичайного фізичного навантаження, а також звичайного харчування, яке містить вуглеводи, зокрема такі, що легко засвоюються (цукор, солодощі, випічка тощо). Такий підхід необхідний, оскільки харчування з максимальним обмеженням вуглеводів, що легко засвоюються, здатне саме по собі знизити рівень глюкози у крові; воно є основою терапії ГД і в більшості випадків може бути єдиним лікувальним заходом для нормалізації рівня глікемії. Відповідно, відмова від легкозасвоюваних вуглеводів при підготовці до скринінгу ГД може призвести до хибно-негативних результатів дослідження. Обмеження або, навпаки, надмірне фізичне навантаження перед проведенням діагностики стану вуглеводного обміну також здатне викривити дійсні показники глікемії.

Напередодні проведення дослідження в останньому вечірньому прийомі їжі також обов'язково має міститися невелика кількість вуглеводів, що легко засвоюються. Протягом же наступних 8–14 год перед забором крові вранці натще нічого їсти не можна (нічне «голодування»); за бажання пити воду (але тільки воду) у цей час дозволяється.

Для проведення ПТТГ слід мати 0,5 л питної води без газу, 75 г сухої (безводної) глюкози (продається в аптеці), лимон. Безпосередньо перед забором крові натще готується розчин, що складається з 75 г сухої глюкози, розчиненої у 250–300 мл теплої (37–40 °С) питної води без газу; у розчин можна додати сік лимону (половини чи цілого) для покращення його смаку.

Після забору крові натще жінка, не поспішаючи (протягом 3–5 хв), випиває приготований розчин глюкози. Через 2 год забір крові здійснюється вдруге. Протягом цього часу вагітна має перебувати у спокої в сидячому або лежачому положенні; дозволяється пити воду; забороняється їсти й курити.

Необхідно наголосити, що натепер визначення рівня глюкози крові через 1 і 3 год після навантаження не проводиться. Для діагностики ГД вимірювання глюкози проводиться тільки у венозній крові й виконується в лабораторії за допомогою біохімічного аналізатора або аналізатора глюкози.

За можливості при проведенні ПТТГ рівень глюкози крові натще слід визначати відразу за допомогою експрес-методу. У разі отримання результатів, що вказують на наявність ГД або маніфестного ЦД, подальше навантаження глюкозою не проводиться, тест припиняється; за неможливості визначення глікемії експрес-методом тест продовжується до кінця.



Рівень глікемії натще у вагітних є нижчим, а після їди або навантаження глюкозою — вищим, ніж поза вагітністю, що зумовлено фізіологічними змінами в організмі жінки в цей період.

Показники глюкози плазми венозної крові у вагітних є такими:

| При первинному зверненні            |                  |
|-------------------------------------|------------------|
| Глюкоза плазми венозної крові натще | 5,1-6,9 ммоль/л  |
| При виконанні ПТТГ із 75 г глюкози  |                  |
| Глюкоза плазми венозної крові:      |                  |
| - натще                             | 5,1-6,9 ммоль/л  |
| - через 2 год                       | 8,5-11,0 ммоль/л |

При правильному проведенні дослідження для встановлення діагнозу ГД достатньо отримати лише один характерний показник глюкози плазми венозної крові — натще або через 2 год після навантаження глюкозою. Повторне дослідження для підтвердження діагнозу не проводиться.

Якщо показник глікемії натще становить  $\geq 7,0$  ммоль/л та/або через 2 год після навантаження глюкозою —  $\geq 11,1$  ммоль/л, це вказує на наявність маніфестного ЦД. За відсутності ознак гіперглікемії (спрага, дуже часте, особливо нічне, сечовипускання) рекомендується уточнення діагнозу шляхом визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) з використанням стандартизованих методів. Показник HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  підтверджує діагноз маніфестного ЦД.

За наявності у вагітної ознак гіперглікемії рівень глюкози у крові необхідно визначити відразу. Показник глікемії  $\geq 11,1$  ммоль/л, незалежно від часу прийому їжі та характеру їжі, дає підстави для діагностики маніфестного ЦД. При рівні глюкози  $< 11,1$  ммоль/л виконується

визначення та оцінка стану вуглеводного обміну за загальноприйнятими правилами.

При встановленні діагнозу «маніфестний ЦД» вагітну слід відразу направити до ендокринолога для додаткового спостереження й лікування.

### ? Чому важливий контроль рівня глікозильованого гемоглобіну під час вагітності?

— Декілька слів про те, що таке HbA<sub>1c</sub>. Глікозильований гемоглобін, або глікогемоглобін, — це біохімічний показник крові, що відображає відсоток гемоглобіну, який незворотно з'єднаний із молекулами глюкози; його величина пропорційна рівню глікемії: підвищення вмісту глюкози у крові призводить до підвищення рівня HbA<sub>1c</sub>. Оскільки тривалість життя еритроцитів у середньому становить 3 міс, рівень HbA<sub>1c</sub> характеризує рівень глікемії протягом останніх 3 міс, на відміну від показника глюкози крові, що визначає рівень глюкози крові тільки на момент вимірювання.

На показник HbA<sub>1c</sub> не впливають час доби, фізичні навантаження, прийом їжі та лікарських препаратів, емоційний стан пацієнтки, тому проведення дослідження не потребує будь-якої підготовки. Однак результати тесту можуть викривлятися (занижуватися) внаслідок станів, які викликають скорочення середньої тривалості життя еритроцитів (наприклад, при гострій крововтраті, гемолітичній анемії).

Нормальне значення HbA<sub>1c</sub> у дорослих, у тому числі у вагітних жінок, становить, за останніми даними, до 5,7%.

У хворих на ГД показник HbA<sub>1c</sub> нерідко буває нормальним, однак це ні в якому разі не заперечує діагнозу ГД. Нормальний рівень HbA<sub>1c</sub> у вагітних із ГД вказує на те, що невелике підвищення вмісту глюкози у крові спостерігається недавно, менш ніж протягом останніх 3 міс. З огляду на це не можна проводити діагностику ГД лише за показником HbA<sub>1c</sub>.

За відсутності заходів для зниження рівня глюкози показник HbA<sub>1c</sub> = 5,7-6,4% поза вагітністю є характерним для переддіабету; під час вагітності такий рівень HbA<sub>1c</sub> може вказувати на ГД. HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  як під час, так і поза вагітністю, свідчить про наявність ЦД 1-го або 2-го типу.

Наші дослідження показали, що нерідко при вперше виявленій під час вагітності гіперглікемії, показники якої є характерними для ГД, визначається підвищення рівня HbA<sub>1c</sub> до  $\geq 6,5\%$ , що дає підстави для діагностики маніфестного ЦД. Як правило, це спостерігається у пацієнток, які для нормалізації показників глікемії потребують, крім дієти, призначення медикаментозної терапії — інсуліну та/або метформіну.

Проведення диференціальної діагностики ГД і ЦД 1-го або 2-го типу, який маніфестував під час вагітності, є важливим, оскільки при маніфестному ЦД внаслідок гіперглікемії зростає ризик виникнення вад розвитку плода на ранніх термінах вагітності; тривала некерована гіперглікемія підвищує вірогідність розвитку ускладнень вагітності для матері та дитини; нарешті, порушення вуглеводного обміну зберігатимуться у жінки й після завершення вагітності. Враховуючи це, визначення показника HbA<sub>1c</sub> у всіх вагітних із ГД слід вважати доцільним.

**На думку експертів FIGO, головною метою надання медичної допомоги вагітним із ГД є зниження частоти ускладнень вагітності, дитячої перинатальної захворюваності та смертності до популяційного рівня. Досягати цієї мети можливо насамперед за умови своєчасної, тобто якомога більш ранньої, повної корекції порушень вуглеводного обміну. А отже, своєчасне проведення скринінгу та діагностики ГД у всіх вагітних пацієнток є дуже важливим завданням для лікарів акушерів-гінекологів.**

3

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Американские кардиологи предупредили о сердечно-сосудистых рисках COVID-19

Американская коллегия кардиологов (ACC) опубликовала информацию для медицинских специалистов, согласно которой пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) подвергаются особому риску во время эпидемии нового коронавируса. Сообщения о случаях заболевания свидетельствуют, что у больных COVID-19 с сопутствующими патологиями выше риск осложнений и смерти. Так, до 50% госпитализированных пациентов имеют хронические заболевания и 40% — сердечно-сосудистые или цереброваскулярные.

Согласно одному из сообщений, которое было опубликовано в JAMA, из 138 госпитализированных в г. Ухань (КНР) пациентов с COVID-19 у 20% развился острый респираторный дистресс-синдром, у 17% — аритмия и у 7% — повреждение миокарда. Неофициальные источники сообщают, что у некоторых пациентов развивается миокардит.

С учетом существующей неопределенности ACC предлагает следующее:

- У пациентов с COVID-19 старшего возраста необходимо обращать внимание на такие симптомы, как кашель, учащенное дыхание, поскольку они реже поступают в больницы с лихорадкой.
- С учетом повышенного риска вторичной бактериальной инфекции пациентам с ССЗ необходимо регулярно проходить вакцинацию, в том числе против пневмококковой инфекции. Также рекомендуется проходить вакцинацию от гриппа, который может быть спутан с коронавирусной инфекцией.
- Может быть целесообразным лечить больных с COVID-19 и сопутствующими хроническими заболеваниями в приоритетном порядке. Также следует учитывать, что коронавирусная инфекция может маскировать симптомы острого инфаркта миокарда, увеличивая риск гиподиагностики.

### Представлены клинические данные вылечившегося от ВИЧ пациента

На ежегодной конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI 2020), прошедшей в Бостоне 8-11 марта, ученые представили данные пациента с ВИЧ, который остается в ремиссии в течение 30 мес после прекращения лечения. Одновременно статья была опубликована в журнале The Lancet HIV.

В марте 2019 года исследователи из Университетского колледжа Лондона (UCL) объявили о том, что один из ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Ходжкина прошел аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и находится в ремиссии в течение 18 мес после прекращения антиретровирусной (АРВ) терапии.

На конференции CROI 2020 доктор Равиндра Гупта из UCL и коллеги представили данные о дальнейшем наблюдении «лондонского пациента». После

проверки вирусной нагрузки в образцах плазмы, спинномозговой и семенной жидкости пациента они выяснили, что РНК вируса спустя 30 мес с момента прекращения АРВ-терапии в них по-прежнему не обнаруживается. На 28-й месяц сохранялся «слабый сигнал» к ДНК ВИЧ-1 в клетках памяти CD4, количество CD4-клеток составляло 430 клеток/мл. Специфичные для ВИЧ-1 ответы клеток CD4 и CD8 по состоянию на 27-й месяц не проявлялись.

Ученые также подсчитали, что вероятность пожизненной ремиссии у этого пациента составляет 98% при условии донорского химеризма на уровне 80% во всех поражаемых ВИЧ клетках и более 99% — если донорский химеризм затронет 90% клеток. По мнению исследователей, данный случай представляет собой второй пример излечения от ВИЧ-1 после аллогенной ТГСК. При этом сохраняется остаточная клеточная память к вирусной ДНК.

### Антисекреторные средства провоцировали заселение кишечника мультирезистентными микроорганизмами

Применение антисекреторных препаратов связано с увеличением риска колонизации кишечника мультирезистентными микроорганизмами. Такие данные приводят ученые из Нидерландов в работе, опубликованной в JAMA Internal Medicine.

Чтобы выяснить, как нарушается состав кишечной микрофлоры при использовании средств для снижения кислотности, авторы проанализировали 26 исследований (публиковались в PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane). В общей сложности в них приняли участие почти 30 тыс. пациентов, 39% которых применяли ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или антациды. Оценивалось, как применение этих средств влияет на колонизацию кишечника мультирезистентными штаммами порядка *Enterobacterales*, *Acinetobacter* и синегнойной палочки, ванкомицин-резистентными энтерококками, метициллин- и ванкомицин-резистентным *S. aureus*.

Предварительный анализ 12 исследований с участием более чем 22 тыс. пациентов выявил, что применение антисекреторных средств увеличивало вероятность колонизации кишечника мультирезистентными микроорганизмами порядка *Enterobacterales* и ванкомицин-резистентными энтерококками примерно на 75%. Вторичный анализ всех 26 исследований показал риски на уровне 70%. Как и ожидалось, зависимость оказалась выше для пациентов, принимающих ИПП. Однако удалось выявить только четыре исследования с применением блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, отметили авторы.

Исследователи настаивают на том, что с учетом растущей антибиотикорезистентности важно как можно более рационально использовать антисекреторные препараты, что поможет снизить уровень колонизации кишечника мультирезистентными микроорганизмами.

По материалам <https://medvestnik.ru>



# Репродуктивні порушення у пацієнток із гіперпролактинемією на прикладі клінічних випадків

У реферативному огляді представлено основні епідеміологічні дані, причини та особливості діагностики гіперпролактинемії. На прикладі клінічних випадків продемонстровано важливість диференційованого підходу до ведення таких хворих.  
**Ключові слова:** пролактин, гіперпролактинемія, пролактинома, безпліддя, каберголін.

Дослідження, проведені з моменту відкриття пролактину щодо його ролі в організмі людини, показали, що він є одним із найбільш універсальних і поліфункціональних гормонів гіпофіза (Horseman N.D. et al., 2014). Різноманіття біологічних ефектів пролактину вперше було класифіковано групою Paul Kelly на шість основних розділів: регуляція балансу води та електролітів; зростання і розвиток; регуляція функції ендокринної системи та метаболізму; регуляція функцій мозку і поведінки; регуляція репродуктивної функції; імунна регуляція і захист (Freeman M.E. et al., 2000).

Із позицій адаптивної ролі пролактину у процесах репродукції вкрай важливим є своєчасне виявлення саме патологічної гіперпролактинемії та недопущення гіпопролактинемії при проведенні лікувальних заходів (Вагапова Г.Р., 2018).

## Гіперпролактинемія як комплексне порушення функції репродуктивної системи

Синдром гіперпролактинемії — це симптомокомплекс, що виникає на фоні стійкого надмірного вмісту пролактину в сироватці крові. Найбільш характерним проявом гіперпролактинемії у жінок є порушення функції репродуктивної системи: галакторея, порушення менструального циклу (МЦ) (аменорея, олігоменорея, ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази), безпліддя, зниження статевого потягу, фригідність (Melmed S. et al., 2011). Якими будуть клінічні прояви гіперпролактинемії в кожному конкретному випадку, залежить від її причин, які визначають ступінь і тривалість підвищення рівня пролактину.

У нормі рівень пролактину у жінок не перевищує 550 мОд/л (25 нг/л). Підвищення концентрації пролактину в сироватці крові до 2000 мОд/л (100 нг/дл) частіше виявляється при фізіологічній гіперпролактинемії або за інших причин патологічної гіперпролактинемії (ліки, гіпотиреоз тощо), у тому числі й при ідіопатичній її формі, і не характерно для пролактином (Kulshreshtha B. et al., 2017). Але водночас у 20% хворих із мікропролактиномами може спостерігатися помірне підвищення пролактину.

У більшості випадків мікропролактиноми асоційовані з рівнем пролактину >5000 мОд/л (200-250 нг/дл), а макропролактиноми — із рівнем пролактину >10000 мОд/л (500 нг/дл) (Melmed S. et al., 2011).

Важливі дані, що стосуються епідеміології гіперпролактинемії, були отримані в популяційному ретроспективному дослідженні PROLEARS (The Prolactin Epidemiology, Audit, and Research Study), яке проводилося серед великої групи населення (400 тис. осіб) й охоплювало період із 1993 по 2013 рік (20 років).

Загалом, визначення рівня пролактину було проведено у 32 289 пацієнтів, з яких у 4% (1301 особа) було констатовано гіперпролактинемію, не пов'язану з вагітністю. Із них у 25,6% випадків були виявлені гіпофізарні розлади, у 45,9% — спостерігалася медикаментозно-індукована гіперпролактинемія, у 7,5% — визначався феномен макропролактинемії, у 6,1% осіб підвищення рівня пролактину було зумовлене гіпотиреозом, у 15,0% випадків відзначалася ідіопатична гіперпролактинемія. За 20 років поширеність гіперпролактинемії збільшилася з 22 до 232 випадків на 100 тис. населення. Однією із причин цього феномена було визнано збільшення у 3 рази частоти гіперпролактинемії, індукованої прийомом психотропних препаратів (Soto-Pedre E. et al., 2017).

Ще більш висока частота виявлення підвищеного рівня пролактину спостерігається серед жінок із наявними специфічними симптомами

гіперпролактинемії. Так, у пацієнток із аменореєю вона становить 9%, у жінок із галактореєю — 25%, у жінок із безпліддям — 16-30% і серед жінок з аменореєю та галактореєю досягає 70% (Vilar L. et al., 2014). Гіперпролактинемія відзначається у 25-30% випадків в одного або в обох партнерів при безплідному шлюбі (Melmed S. et al., 2011).

## Діагностика гіперпролактинемії

Для діагностики гіперпролактинемії більшість авторів рекомендують як мінімум дворазове визначення рівня пролактину для виключення хибно-позитивних результатів (Дедов И.И. и соавт., 2016).

При підтвердженні персистуючої гіперпролактинемії в першу чергу необхідно виключити медикаментозно-індуковане підвищення рівня пролактину, оскільки нещодавно опубліковані популяційні дослідження показали триразове збільшення частоти гіперпролактинемії внаслідок прийому психотропних препаратів (Dessimoz C. et al., 2011; Soto-Pedre E. et al., 2017). При підозрі на фармакологічну гіперпролактинемію рекомендується відміна препарату (або заміна альтернативним засобом, що не викликає підвищення пролактину) із повторним визначенням рівня пролактину через 72 год (Soto-Pedre E. et al., 2016).

У процесі диференціальної діагностики насамперед також необхідно виключити соматичні, ендокринні, аутоімунні та інші захворювання, що супроводжуються підвищенням рівня пролактину, і насамперед — гіпотиреоз. Первинний некомпенсований маніфестний гіпотиреоз супроводжується гіперпролактинемією в 40% випадків, субклінічний — у 22%.

Патогенез патологічного підвищення рівня пролактину при багатьох станах неясний, проте гіперпролактинемія із різною частотою може спостерігатися при хронічній хворобі нирок, при алкогольному та неалкогольному цирозі печінки, при недостатності й уродженій дисфункції кори наднирників, при пухлинах, які продукують естрогени (апудоми, лімфоми, пухлини ендометрія), при акромегалії (аденомах гіпофіза зі змішаною секрецією гормона росту та пролактину), при ектопічних пухлинах, які продукують пролактин (нирково-клітинний рак, гонадобластома, рак шийки матки, неходжкінська лімфома, колоректальний рак, тератома яєчника та ін.), при травмах грудної клітки (мастектомія, торакотомія, herpes zoster та ін.), при ушкодженнях спинного мозку (ependioma, сирингомієлія та ін.), при аутоімунних захворюваннях (антитіла до пролактину виявляються у 25,7% хворих із ідіопатичною гіперпролактинемією) (Dessimoz C. et al., 2011; Vilar L. et al., 2014). У разі підтвердження хронічної гіперпролактинемії, особливо при безсимптомному або малосимптомному перебігу, а в ідеалі — завжди на етапі діагностики, необхідно виключати макропролактинемію (стан, при якому частка біологічно інертного макропролактину перевищує 60% від загального вмісту гормону в сироватці крові).

Дослідження крові на макропролактин необхідне для вирішення наступних питань:

- чи призначати терапію каберголіном?
- чи продовжувати пошук справжньої причини репродуктивних порушень?

Адже безпліддя і/або порушення МЦ можуть бути зумовлені іншими, відмінними від гіперпролактинемії, причинами. Пацієнтки з макропролактинемією без підвищення рівня мономерного (біологічно активного) пролактину й без клінічних симптомів, характерних для гіперпролактинемії, не потребують призначення агоністів дофаміну (Samson S. L. et al., 2015; Kasum M. et al., 2017). У зв'язку із тим, що на частку пролактином

припадає до 25% всіх випадків патологічної гіперпролактинемії, після виключення інших її причин, незалежно від ступеня підвищення пролактину та наявності або відсутності зорових порушень, показано проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) гіпофіза (Melmed S. et al., 2011; Дедов И.И. и соавт., 2016).

## Особливості акушерсько-гінекологічної тактики при веденні хворих із гіперпролактинемією пухлинного генезу

Після підтвердження причинно-наслідкового зв'язку репродуктивних порушень із гіперпролактинемією потрібне лікування з метою досягнення нормопролактинемії.

Терапія каберголіном (оригінальний препарат Достинекс) призначається за будь-яких значень рівня пролактину, що перевищують верхню межу норми, після виключення: макропролактинемії, фізіологічної та патологічної гіперпролактинемії, викликані соматичними та іншими захворюваннями, що вимагають специфічного лікування (наприклад, гіпотиреоз) (Melmed S. et al., 2011). У випадках клінічно значущої ідіопатичної або лікарської гіперпролактинемії з неможливістю відміни препарату, що індукує підвищення пролактину, можливе призначення каберголіну після консультації профільного спеціаліста. Понад третину випадків патологічної гіперпролактинемії припадає на частку порушень функції ендокринних залоз (включаючи пролактиному). Це диктує необхідність проведення складної диференціальної діагностики з ендокринними захворюваннями, нерідко вимагає призначення специфічної гормональної терапії (пролактинома, акромегалія, гіпотиреоз, вроджена дисфункція кори надниркових залоз, гіперкортицизм, ожиріння та ін.) або виключення ряду станів, що потребують спеціальних знань (синдром пересіченої ніжки, феномен Hook-ефекту та ін.). У зв'язку із цим у складних діагностичних випадках пацієнтки мають отримати консультацію лікаря-ендокринолога. У разі виявлення ендокринних порушень лікування має призначатися й контролюватися спільно з ендокринологом.

Нижче представлені кілька клінічних випадків, що відображають різні поєднання симптомів гіперпролактинемії у жінок репродуктивного віку (Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., 2018).

## Клінічний випадок № 1

Пацієнтка Ж., 37 років, перебуває на обліку у ФДБЗ «НМІЦ ендокринології» МОЗ Росії з 24 років. Вперше звернулася у 2005 році зі скаргами на порушення МЦ за типом олігоменореї, на збільшення маси тіла на 10 кг протягом року. При огляді виявлено лакторею 1-го ступеня. При лабораторному дослідженні відзначено підвищення рівня пролактину в сироватці крові до 3088 мОд/л, виявлено феномен макропролактинемії, рівень макропролактину склав 69%, при цьому біологічно активний пролактин також був підвищений — 957 мОд/л.

За даними МРТ головного мозку, МР-картина ендоселлярної мікроаденоми гіпофіза розмірами 8×10 мм. Пацієнтці встановлений діагноз «пролактинома» й ініційована медикаментозна терапія каберголіном (оригінальний препарат Достинекс) у початковій дозі 0,25 мг 2 рази на тиждень.

Нормалізація рівня біопролактину досягнута на фоні прийому каберголіну 1,25 мг на тиждень. У пацієнтки відновився менструальний ритм, знизилася маса тіла. Через 1 рік лікування при проведенні МРТ головного мозку відзначено позитивну динаміку у вигляді зменшення розмірів аденоми до 3,5×3,5×5 мм. При подальшому динамічному спостереженні в описі МРТ головного мозку відзначалося незначне збільшення



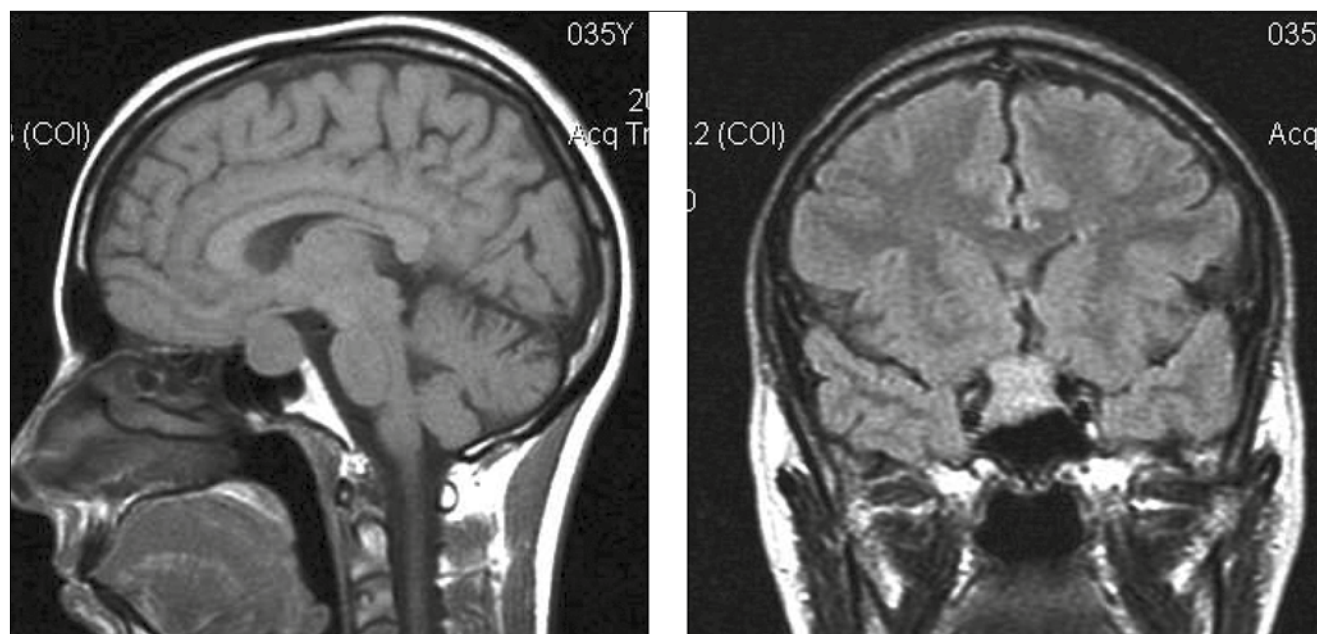


Рис. МРТ головного мозку пацієнтки Р. з аденомою гіпофіза

розмірів — 4×4,5×5 мм, проте виявлено появу кістозного компонента у структурі пухлини. Терапію каберголіном у підібраній дозі пацієнтка отримувала до 2013 року.

На фоні терапії каберголіном настала вагітність, що завершилася своєчасними самовільними пологами (плід у головному передлежанні, дівчинка, вага — 3860 г, зріст — 55 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/9 балів). Встановлення факту вагітності стало підставою для відміни каберголіну. Період лактації склав 13 місяців.

Відновлення регулярного МЦ відбулося через 3 міс після пологів. При обстеженні після завершення періоду лактації у 2015 році рівень пролактину в сироватці крові склав 457 мОд/л. При проведенні МРТ головного мозку на фоні відсутності лікування близько 2 років визначалася кістозна мікроаденома гіпофіза розмірами 4×4×5 мм.

У 2015 році самостійно настала друга вагітність, що завершилася своєчасними самовільними пологами (плід у головному передлежанні, хлопчик, вага — 3640 г, зріст — 53 см, оцінка за шкалою Апгар — 8/9 балів). Період лактації склав 12 місяців. Після пологів і завершення періоду грудного вигодовування зберігалася аменорея, у зв'язку із чим у 2017 році пацієнтка повторно звернулася до лікарів. При лабораторному дослідженні рівень пролактину в сироватці крові склав 2341 мОд/л. За даними МРТ головного мозку — ендоселлярна кістозна аденома гіпофіза розмірами 4×6×5 мм, порівняно з 2015 року виявлено помірне збільшення поперечного розміру. Відновлено терапію каберголіном із поступовим збільшенням дози до 1,5 мг на тиждень і досягненням нормопролактинемії. На фоні прийому каберголіну відновився регулярний МЦ. У даний час терапія триває.

#### Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Р., 36 років, звернулася зі скаргами на порушення МЦ за типом олігоменореї протягом року, головний біль, порушення зору.

Пацієнтка нормальної статури, ІМТ=24,2 кг/м<sup>2</sup>, при огляді молочних залоз лактореї не виявлено. При лабораторному обстеженні рівень пролактину в сироватці крові при зверненні — 1500 мОд/л. Проведено МРТ головного мозку (рисунок), яке виявило ендосупралатероселлярну макроаденому гіпофіза розмірами 18×22×19 мм. Пацієнтка консультована офтальмологом. Даних щодо хізмального синдрому не виявлено.

Пацієнтці встановлено діагноз: «Ендосупраселлярна аденома гіпофіза, пролактинома. Вторинна аменорея». Призначено лікування каберголіном (оригінальний препарат, зареєстрований в Україні — Достинекс) у дозі 0,5 мг на тиждень.

На фоні проведеного медикаментозного лікування рівень пролактину нормалізувався, пацієнтка відзначила відновлення МЦ, зменшення частоти виникнення головного болю. При обстеженні через 6 міс, за даними МРТ головного мозку, розміри пухлини без негативної динаміки, відзначено зниження щільності утворення, що було розцінено як позитивна динаміка на фоні лікування. Продовжує прийом каберголіну 0,5 мг на тиждень.

#### Клінічний випадок № 3

Пацієнтка Т., 21 року, звернулася до ендокринолога з приводу відсутності менструацій (протягом 3 міс),

білуватих виділень із молочних залоз при натисканні, незначного погіршення гостроти зору. При обстеженні на фоні нормальних показників лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів виявлено підвищення рівня пролактину до 2894 мОд/л. З огляду на клінічні ознаки гіперпролактинемічного гіпогонадізму, істотне збільшення рівня пролактину виконано МРТ головного мозку, за результатами якого діагностовано аденому гіпофіза розмірами 10×9,7×11 мм. Ініційована терапія каберголіном (оригінальний препарат Достинекс) у початковій дозі 0,25 мг 2 рази на тиждень. Відсутність терапевтичного ефекту вимагало поступового збільшення дози до 4,5 мг на тиждень протягом 1,5 року. Переносимість препарату залишалася задовільною, однак нормалізації рівня пролактину домогтися не вдалося, МЦ не відновлювався. За результатами повторної МРТ діагностовані ознаки крововиливу в аденому гіпофіза з утворенням геморагічної кісти розмірами 10×11×9 мм, розміри аденоми збільшилися незначно, однак відзначалася тенденція до супраселлярного росту. З огляду на наявність абсолютних показань до оперативного втручання (загроза втрати зору) на фоні часткової резистентності до лікування агоністами дофаміну пацієнтці було виконано трансназальне видалення аденоми гіпофіза.

У післяопераційному періоді рівень пролактину не нормалізувався і склав 1338 мОд/л, що вимагало відновлення лікування каберголіном у стартовій дозі з наступним збільшенням до 1,5 мг на тиждень. На цьому фоні було відзначено відновлення МЦ, зниження рівня пролактину до 726 мОд/л, що супроводжувалося відновленням овуляторних МЦ (позитивні результати на овуляцію за даними тест-систем). Через 12 міс терапії каберголіном (оригінальний препарат Достинекс) у пацієнтки настала вагітність. Після підтвердження факту вагітності прийом препарату Достинекс був припинений на період вагітності та лактації.

Період гестації протікав без ускладнень. Вагітність завершилася своєчасними пологами з народженням здорової дитини. Період грудного вигодовування тривав близько 12 місяців.

#### Обговорення

Представлені клінічні випадки трьох молодих жінок із гіперпролактинемією пухлинного генезу. Продемонстровано різноманітність клінічних проявів гіперпролактинемії, різні поєднання скарг і симптомів, доз каберголіну, чутливість до медикаментозного лікування.

Для гіперпролактинемічного гіпогонадізму характерний гіпоменструальний синдром за типом оліго-/аменореї, а також ановуляція, недостатність лютеїнової фази. У всіх вищеописаних випадках у пацієнток у дебюті захворювання спостерігалися типові порушення МЦ. У першій пацієнтки, крім порушення МЦ, відзначалася значна прибавка маси тіла, а також була виявлена лакторея. Поряд із порушеннями функції репродуктивної системи надлишкова маса тіла або ожиріння відносяться до числа частих проявів захворювання (Романцова Т.И., 2014). У дослідженні, яке включало 138 хворих із гіперпролактинемією різного генезу, надлишкова маса тіла або ожиріння виявлено у 65% пацієнтів (Pereira-Lima J.F.S. et al., 2013). У багатьох дослідженнях показано зниження маси тіла у хворих із пролактиномами після призначення

терапії агоністами дофаміну. У роботі N.A. Pala et al. продемонстровано зниження маси тіла й зменшення абдомінального ожиріння вже через 3 міс від початку прийому агоністів дофаміну (Pala N.A. et al., 2015).

Цікаво відзначити, що у пацієнтки Ж. із мікроаденомою гіпофіза виявлено феномен макропролактинемії, при цьому рівень біопролактину був вищим від референсних значень, хоча частіше у клінічній практиці зустрічаються ситуації, за яких феномен макропролактинемії діагностують при помірній гіперпролактинемії без клінічних проявів, і призначення агоністів дофаміну не потрібне (Мельниченко Г.А., 2007).

У другій пацієнтки порушення МЦ поєднувалося зі скаргами на головний біль і порушення зору. У даному клінічному спостереженні за наявності макроаденоми гіпофіза головний біль і скарги на порушення зору зумовлені «мас-ефектом» пухлини, хоча при проведенні периметрії змін полів зору не виявлено.

Медикаментозна терапія агоністами дофаміну є методом вибору в лікуванні хворих із пролактиномами (Melmed S., et al., 2011). За ініціації терапії агоністами дофаміну (а саме — каберголіном) призначається стартова доза, яка зазвичай складає 1/2 таблетки 2 рази на тиждень, іноді — 1/2 таблетки 1 раз на тиждень, із подальшим контролем рівня пролактину в сироватці крові 1 раз на місяць до досягнення нормопролактинемії. Збільшення дози каберголіну проводиться поступово з урахуванням індивідуальної переносимості препарату (зазвичай її збільшують на 0,5 мг на місяць).

У клінічних випадках № 1 і 2 відзначена висока чутливість до каберголіну, нормалізація рівня пролактину сироватки, позитивна динаміка розмірів і структури аденоми, а нівелювання клінічних проявів у пацієнток відбулося на фоні терапії стандартними дозами каберголіну (1,25 і 0,5 мг на тиждень відповідно).

У клінічному випадку № 3 у пацієнтки Т. в дебюті захворювання виявлено класичну комбінацію олігоменореї та лактореї, однак при призначенні терапії каберголіном відзначено резистентність до лікування агоністами дофаміну, яка, за даними літератури, зустрічається у приблизно 10-20% випадків терапії пролактином (Molitch M.E., 2014). Після проведення хірургічного лікування (трансфеноїдальна аденомектомія) спостерігалася підвищення чутливості залишкової тканини пухлини до терапії каберголіном, що дозволило відновити менструальну та репродуктивну функції.

Дані наукових досліджень вказують на те, що результати трансфеноїдальної аденомектомії відрізняються у пацієнток із мікро- та макропролактиномами. При мікроаденомах нормалізація рівня пролактину крові спостерігається у 85-90% випадків (Melmed S. et al., 2011), тоді як при макроаденомах успіх лікування залежить від розмірів пухлини та її інвазивності (Glezer A. et al., 2014). Водночас саме консервативна терапія є першою лінією у підходах до лікування пацієнтів із пролактиномами.

У всіх трьох випадках застосовувався оригінальний препарат каберголіну (Достинекс), який, згідно із клінічними даними, показав перевагу в ефективності й переносимості у групі агоністів дофаміну. У ході численних досліджень також не отримано даних про його несприятливий вплив на плід і/або перебіг вагітності, на підставі чого можна зробити висновок, що на фоні прийому Достинексу зачаття є допустимим і безпечним (Augiemma R.S. et al., 2013; Rastogi A. et al., 2016).

Медикаментозна терапія каберголіном дозволила усунути клінічні прояви гіперпролактинемії, у тому числі з боку репродуктивної системи, зменшити об'єм аденоми гіпофіза.

Таким чином, гіперпролактинемія має безліч специфічних і неспецифічних клінічних проявів. Запідозрити гіперпролактинемію можуть лікарі різних спеціальностей, перш за все гінекологи, до яких звертаються жінки зі скаргами на порушення МЦ. З огляду на це особливо важливою є спадкоємність і взаємодія між лікарями різних спеціальностей.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Марія Ареф'єва**

За матеріалами: Вагапова Г.Р. Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика. Акушерство и гинекология. 2018. № 2; Дзеранова Л.К., Федорова Н.С., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Описание клинических портретов пациентов с гиперпролактинемией. Ожирение и метаболизм. 2018. № 3.

Надруковано за підтримки представництва «Пфайзер Експорт Бі Бі»

Продовження на сторінці 40



# Чи завжди слід використовувати антибактеріальні засоби після уродинамічних досліджень у пацієнтів групи високого ризику?

У дослідженні оцінювали ефективність фітотерапевтичного препарату (Канефрон Н) у запобіганні інфекціям сечовивідних шляхів (ІСШ) після проведення уродинамічних досліджень (УДД) у жінок із групи високого ризику. Фактори ризику ІСШ включали: вік >70 років, збільшений об'єм залишкової сечі (>100 мл), наявність в анамнезі рецидивуючих ІСШ, пролапс тазових органів II ступеня і вище за шкалою POP-Q та нейрогенний сечовий міхур. Після УДД пацієнтки отримували або одноразову пероральну дозу фосфоміцину трометамолу (3 г), або фітопрепарат, що містить екстракти трави золототисячника, кореня любистку та листя розмарину (5 мл перорально 3 рази на добу протягом 1 тижня). Відповідно до отриманих результатів між обома групами лікування не виявлено статистичних відмінностей щодо захворюваності на ІСШ. Профілактика ІСШ за допомогою фітопрепаратів (Канефрон Н) може вважатися хорошою альтернативою антибактеріальній терапії після проведення УДД у пацієнтів групи високого ризику.

**Ключові слова:** уродинамічні дослідження, інфекції сечовивідних шляхів, Канефрон Н.

УДД – це інвазивна процедура, яка передбачає катетеризацію сечового міхура, тому дане обстеження може призводити до розвитку ІСШ або бактеріурії.

Основне знавдання профілактики полягає у зниженні ризику серйозних ускладнень інфекції у пацієнтів після інвазивних процедур, пов'язаних із наявністю бактеріурії. Досі немає єдиної думки щодо того, чи потрібна антибактеріальна профілактика пацієнтам, які пройшли УДД. На підставі результатів рандомізованих контрольованих досліджень Latthe et al. відмітили зниження ризику розвитку вираженої бактеріурії на 40% при профілактичному призначенні після УДД антибактеріальних засобів, різних за дозою, типом та тривалістю застосування [7]. Таким чином, видається доцільним зменшити кількість випадків бактеріурії за допомогою профілактики антибактеріальними засобами, оскільки її частота корелює із частотою інфекційних ускладнень після інвазивних процедур [8].

З огляду на дедалі зростаючу резистентність до антибіотиків та слабке підтвердження доцільності рутинного використання антибактеріальних засобів для профілактики ІСШ після УДД Tsai et al. обстежили 261 пацієнта й рекомендували призначати профілактичні антибактеріальні засоби лише особам групи високого ризику [9]. На жаль, досі не зрозуміло, яких саме хворих слід відносити до групи високого ризику ІСШ, коли йдеться про проведення УДД. При виконанні урогенітальних операцій враховуються деякі потенційні фактори ризику, зокрема жіноча стать [1], літній вік, цукровий діабет, велика кількість пологів (>3) [9], виражений пролапс органів, гіпотиреоз та індекс маси тіла >30 [11]. Хоча Cameron et al. не рекомендували рутинного застосування антибактеріальної профілактики у хворих на цукровий діабет, вони визначили фактори ризику розвитку ІСШ після УДД. Це нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів, збільшений об'єм залишкової сечі, безсимптомна бактеріурія, імуносупресія, вік >70 років та постійна уретральна катетеризація

[12]. Насправді, використання профілактичних антибактеріальних засобів досі є суперечливим через їхні численні несприятливі ефекти та підвищення резистентності бактеріальних уропатогенів. Отже, важливо знайти баланс між симптомами та ризиком, пов'язаним із ІСШ, та витратами, несприятливими наслідками й зростаючою антибіотикорезистентністю [13].

Канефрон Н («Біонорика», Німеччина) – це фітотерапевтичний препарат із сечогінними, спазмолітичними, протизапальними, антибактеріальними та нефропротекторними властивостями. Основними компонентами препарату Канефрон Н є екстракти трави золототисячника, кореня любистку та листя розмарину. Беручи до уваги безпечність і позитивний вплив Канефрону Н на запальні процеси в сечовивідних шляхах, було прийнято рішення оцінити цей фітопрепарат як потенційну альтернативу застосуванню антибактеріальних засобів після УДД у пацієнтів групи високого ризику.

**Мета дослідження** полягала в порівнянні ефективності препарату Канефрон Н та фосфоміцину трометамолу як засобів рутинної профілактики ІСШ у пацієнток, яким проводили УДД.

## Матеріали та методи

УДД, у тому числі цистометрію із катетеризацією сечового міхура, проводили у жінок зі змішаним нетриманням сечі, нейрогенним сечовим міхуром або нечітко вираженими симптомами нижніх сечовивідних шляхів. Учасниці дослідження, що мали принаймні один із факторів ризику розвитку ІСШ (вік >70 років, об'єм залишкової сечі >100 мл, рецидивуючі ІСШ, пролапс тазових органів II ступеня і вище за шкалою POP-Q, нейрогенний сечовий міхур), після УДД отримували або одноразову пероральну дозу фосфоміцину трометамолу (3 г), або фітопрепарат, що містить екстракти трави золототисячника, кореня любистку та листя розмарину (5 мл перорально 3 рази на добу протягом одного тижня).

У всіх пацієнток, включених у дослідження, перед проведенням УДД не було діагностовано піурії за результатами аналізу сечі, а також отримано негативні результати бактеріального посіву сечі (КЮ <10<sup>3</sup>/мл). Усім учасницям під час УДД проводили стандартну асептичну процедуру катетеризації. Зразки середньої порції сечі також перевіряли за допомогою тест-смужок через 7 днів після УДД.

Первинною кінцевою точкою була наявність симптомів ІСШ та/або позитивних результатів експрес-тестів сечі на піурію (наявність нітритів та/або крові, та/або лейкоцитарної естерази) та/або бактеріурію (КЮ >10<sup>3</sup>/мл) під час повторного візиту. Вторинна кінцева точка – частота можливих небажаних явищ протягом періоду спостереження.

## Результати

Це дослідження є першим, в якому порівнюється ефективність фітопрепарату (Канефрон Н) та фосфоміцину трометамолу (3 г) для профілактики бактеріурії або симптомів ІСШ після УДД.

Пацієнтки (n=72) завершили лікування й здійснили повторний візит протягом періоду спостереження через 1 тиждень після УДД. Через 7 днів після проведення УДД симптоми ІСШ та піурія, за даними аналізів сечі, мали місце у двох пацієнток: в одній (2,8%) – із групи застосування фосфоміцину трометамолу та одній (2,7%) – із групи фітопрепарату. У пацієнтки з ІСШ у групі застосування фосфоміцину трометамолу в анамнезі спостерігалися рецидивуючі ІСШ, тоді як учасниці із групи фітопрепарату за результатами гінекологічного огляду мала пролапс тазових органів III ступеня за шкалою POP-Q, а також збільшений об'єм залишкової сечі (180 мл). В обох пацієнток проводили бактеріальний посів сечі. При цьому встановлено, що збудником, відповідальним за розвиток ІСШ, був штам *Escherichia coli* (10<sup>6</sup> КЮ/мл).

У результаті не виявлено статистичних відмінностей щодо захворюваності на ІСШ між двома групами лікування; проте 10 пацієнток із групи застосування фітопрепарату повідомили про необхідність продовження терапії протягом 7 днів.

## Висновки

При лікуванні ІСШ слід завжди враховувати рівень резистентності уропатогенів. Показник резистентності *E. coli* у країнах Європи значно коливається. Ципрофлоксацин рекомендується застосовувати лише для емпіричної терапії, коли рівень резистентності *E. coli* не перевищує 10-20% [22]. Із цих причин (високі показники резистентності до триметоприму/сульфаметоксазолу та фторхінолонів) у даному дослідженні в якості профілактичного засобу для пацієнтів із високим ризиком ІСШ було обрано фосфоміцину трометамол (3 г). Вибір Канефрону Н як препарату порівняння був пов'язаний із занепокоєнням щодо антимікробної резистентності, що вважається головною загрозою у сфері охорони здоров'я [23, 24].

При призначенні профілактичного лікування спочатку слід розглядати можливість застосування неантибактеріальних засобів, оскільки профілактика за допомогою антибіотиків є ризиковою з точки зору резистентності [27]. Результати даного дослідження показали, що показники ефективності препарату Канефрон Н та фосфоміцину трометамолу є аналогічними щодо профілактики ІСШ після УДД.

Профілактика ІСШ за допомогою препарату Канефрон Н може вважатися належною та безпечною альтернативою антибіотико-профілактиці, яку призначають після УДД пацієнтам групи високого ризику. Крім того, застосування фітопрепарату може бути корисним для скорочення споживання антибактеріальних засобів, а також для запобігання зростанню резистентності до них.

Стаття друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

P. Miotla et al. Should we always use antibiotics after urodynamic studies in high-risk patients? Hindawi BioMed Research International. Vol. 2018, Article ID 1607425.



**Bionorica®**



Нове дослідження III фази: Канефрон® Н як монотерапія в лікуванні гострих неускладнених циститів

**Канефрон® Н**

Рослинний лікарський засіб при запалюванні сечовивідних шляхів

60 таблеток, порожниці

**Антибіотик**

**Результати клінічного дослідження\*:**

Канефрон® Н (BNO 1045) по ефективності порівнянний з лікуванням антибіотиками

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

**Канефрон® Н**

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралі оральні: 100 г кралей містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Кралі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

\*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамолу) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатопроцентне дослідження неменшої ефективності фази III UroI Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Брїв 2018 вер.

**Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н кралі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

**Виробник:** Біонорика СЕ (Німеччина).

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



H. Bergman, B.S. Buckley, G. Villanueva, J. Petkovic, C. Garritty, V. Lutje, A.X. Riveros-Balta, N. Low, N. Henschke

# Сравнение различных типов вакцин против ВПЧ и режимов их дозирования для профилактики заболеваний, вызванных данным вирусом, у женщин и мужчин

В статье представлены данные систематического обзора, посвященного сравнению различных типов вакцин против вируса папилломы человека и режимов их дозирования у женщин и мужчин. Полученные результаты продемонстрировали, что режим вакцинации против ВПЧ в две дозы у молодых женщин приводит к реакции иммунной системы, сопоставимой с режимом в три дозы. У мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ оказывается эффективной в профилактике повреждений наружных половых органов и аногенитальных бородавок. Четырех- и нонавалентные вакцины против ВПЧ у молодых женщин обеспечивают одинаковый уровень защиты от предраковых заболеваний и рака шейки матки, влагалища и вульвы. У людей, живущих с ВИЧ, как двух-, так и четырехвалентные вакцины против ВПЧ приводят к высокой ответной реакции в виде образования антител.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вакцинация, предраковые заболевания и рак, связанные с ВПЧ.

Cochrane  
Library

Папилломавирусы человека, или вирусы папилломы человека (ВПЧ) — это группа вирусов, поражающих кожу и слизистые оболочки. ВПЧ передаются половым путем и часто встречаются у людей молодого возраста. В большинстве случаев инфекцию устраняет иммунная система. Однако у некоторых лиц развивается персистирующая инфекция, вызываемая определенными типами ВПЧ, которые приводят к повреждениям в пораженных клетках. Эти изменения принято называть предраковыми, поскольку они могут трансформироваться в рак шейки матки, влагалища, вульвы, анального канала, члена, головы и шеи. Инфицирование другими типами ВПЧ вызывает появление бородавок в области гениталий или вокруг ануса.

Вакцинация направлена на предотвращение инфицирования ВПЧ в будущем. В настоящее время используются три вакцины против ВПЧ-инфекции: двухвалентная (защищает от двух типов ВПЧ), четырехвалентная (от четырех типов ВПЧ) и нонавалентная (от девяти типов ВПЧ). У женщин введение трех доз двух- или четырехвалентной вакцины против ВПЧ защищает от предраковых заболеваний шейки матки, которые могут быть вызваны содержащимися в вакцине типами ВПЧ. Данные о нонавалентной вакцине, о влиянии четырехвалентной вакцины на мужчин и об эффективности вакцины против ВПЧ у лиц с ВИЧ еще не были тщательно изучены. Во многих странах использование вакцин против ВПЧ остается на низком уровне. Более простой режим вакцинации, а также вакцинирование и девочек, и мальчиков может способствовать большему охвату людей вакцинацией.

Исследования вакцин против ВПЧ не всегда направлены на сбор данных о предраковых заболеваниях и раке по нескольким причинам. Во-первых, вакцинация против ВПЧ у лиц женского пола обычно проводится до начала половой жизни, и взятие образцов из шейки матки у девочек, не практикующих секс, неэтично. Во-вторых, предраковые заболевания и рак, связанные с ВПЧ, встречаются редко и развиваются только спустя годы после возникновения ВПЧ-инфекции. В-третьих, участникам испытаний будет предложено лечение в случае развития предраковых заболеваний, поэтому прогрессирование до рака шейки матки будет еще более редким, даже без вакцинации. Международный комитет экспертов заявляет, что при определенных обстоятельствах уровни антител (т. е. наличие сильной реакции иммунной системы) могут быть использованы для демонстрации защиты от рака шейки матки и анального отверстия. Уровень антител после вакцинации в ходе испытаний не должен быть ниже, чем в других исследованиях у взрослых, у которых было доказано, что вакцина защищает от тяжелых заболеваний шейки матки или анального отверстия, связанных с ВПЧ.

Цель обзора заключалась в определении степени эффективности или вреда различных режимов вакцинации против ВПЧ (число доз и сроки вакцинации) и разных вакцин против папилломавируса у женщин и мужчин.

## Основные результаты

В этом обзоре обобщены результаты 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 31 940 человек, проведенных на всех континентах.

Исследования, сравнивавшие две дозы вакцины против ВПЧ с тремя дозами или оценивавшие временной интервал между ними, имели целью изучение реакции иммунной системы, а не последствий инфекции или заболевания. Установлено, что введение двух доз вакцины против ВПЧ приводит к реакциям иммунной системы, сопоставимым с таковыми при введении трех доз, а более длительный интервал (до 12 мес) между дозами обуславливает более сильный ответ иммунной системы, нежели более короткий интервал. Нет достаточных данных для определения разницы между режимами вакцинации в отношении серьезных неблагоприятных событий и смерти.

У мужчин в возрасте от 16 до 26 лет одно исследование показало умеренную достоверность в том, что четырехвалентная вакцина против ВПЧ обеспечивает лучшую защиту от повреждений наружных половых органов и аногенитальных бородавок, чем фиктивное лечение (контроль). Одно исследование продемонстрировало, что у женщин в возрасте от 16 до 26 лет нона- и четырехвалентные вакцины обеспечивают одинаковый уровень защиты от раковых заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы (данные высокой достоверности).

Имелись свидетельства того, что четырехвалентная вакцина приводила к большему числу локальных неблагоприятных явлений (таких, как боль, отечность и покраснение в месте инъекций), чем контрольное лечение у мужчин. Кроме того, введение нонавалентной вакцины приводило к большему числу локальных неблагоприятных явлений у мужчин и женщин, нежели четырехвалентной. Данные о серьезных неблагоприятных событиях и летальных случаях в результате исследований, в ходе которых сравнивали различные типы вакцин против ВПЧ или режимы дозирования, были низкой или очень низкой достоверности.

У лиц, живущих с ВИЧ, вакцины против ВПЧ приводят к достаточному уровню реакции иммунной системы, однако доказательства их влияния на хроническую ВПЧ-инфекцию или последствия и вред, связанные с ВПЧ, ограничены.

## Степени доказательств

Не было выявлено каких-либо серьезных проблем с методологическим качеством исследований для оценки инфекции, исходов заболевания, а также

реакции иммунной системы. Доказательность данных во всех исследованиях относительно серьезного вреда сравниваемых различных вакцин против ВПЧ и режимов их дозирования низка либо по причине низкой частоты тяжелых побочных явлений, либо потому, что эти данные являются косвенными, либо по обоим указанным причинам. Доказательства, классифицированные как доказательства высокой степени достоверности, означают, что авторы обзора были уверены в том, что дальнейшие исследования вряд ли изменят полученные результаты. Доказательства средней степени достоверности свидетельствуют о существовании вероятности того, что дальнейшие исследования могут оказать существенное влияние на полученные результаты. Доказательства низкой степени достоверности означают, что уверенность экспертов в данных была ограниченной и дальнейшие исследования могут оказать значительное влияние на полученные результаты. Очень низкая достоверность данных указывает на крайнюю неуверенность авторов в качестве результатов исследований.

## Выводы

Режим вакцинации против ВПЧ в две дозы у молодых женщин приводит к реакции иммунной системы, сопоставимой с таковой при режиме вакцинации в три дозы. У мужчин четырехвалентная вакцина против ВПЧ оказывается эффективной в профилактике повреждений наружных половых органов и аногенитальных бородавок. Четырех- и нонавалентные вакцины против ВПЧ у молодых женщин обеспечивают одинаковый уровень защиты от предраковых заболеваний и рака шейки матки, влагалища и вульвы. У людей, живущих с ВИЧ, как двух-, так и четырехвалентные вакцины против ВПЧ приводят к высокой ответной реакции в виде образования антител. Постмаркетинговое наблюдение необходимо для продолжения мониторинга вреда, который может быть связан с вакцинацией против ВПЧ, среди населения, и эти данные будут включены в будущие обновления этого обзора. Требуется проведение долгосрочных observational исследований для определения сроков, в течение которых две дозы вакцины могут обеспечить защиту от предраковых заболеваний и рака, связанных с ВПЧ, а также для ответа на вопрос, будет ли режим иммунизации в две дозы способствовать расширению охвата вакцинацией.

Статья печатается в сокращении.

Перевод с англ. **Лилии Зиганшиной**

H. Bergman et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479.



# Селен та прееклампсія: глобальні перспективи

У статті представлено сучасні уявлення стосовно взаємозв'язку між споживанням селену та ризиком розвитку прееклампсії. Результати численних досліджень свідчать, що прийом добавок селену під час гестації сприяє зниженню ризику розвитку гіпертензивних розладів у вагітних.

**Ключові слова:** прееклампсія, ендогенна антиоксидантна активність, концентрація селену, дефіцит селену та йоду.

Близько 10% усіх жінок страждають від гіпертензивних розладів під час вагітності, із них у 2-5% розвивається таке серйозне ускладнення, як прееклампсія. Прееклампсія – пізній гестоз вагітних, який може виникати після 20-го тижня гестації та є однією з основних причин материнської й перинатальної захворюваності та смертності. На сьогодні відомо, що жінки, які перенесли прееклампсію під час вагітності, у майбутньому піддаються високому ризику розвитку гіпертонічної хвороби, інсульту та ішемічної хвороби серця. Діти жінок, які перенесли прееклампсію під час вагітності, мають більш високий ризик розвитку гіпертензивних розладів порівняно із загальною популяцією.

## Діагностичні критерії прееклампсії

Згідно із визначенням PRECOG (The Preeclampsia Community Guideline, гайдлайн Товариства із прееклампсії), до діагностичних критеріїв прееклампсії належать:

- підвищення діастолічного артеріального тиску  $\geq 90$  мм рт. ст., яке вперше виникло після 20-го тижня вагітності;
- протеїнурія 1+ (0,3 г/л), ідентифікована у смужковому тесті;

- добова втрата білка  $\geq 300$  мг або протеїн-креатинінове співвідношення  $\geq 30$  мг/ммоль.

Незважаючи на високу поширеність прееклампсії причини її розвитку досить часто не відомі. Вважається, що в основі її виникнення лежить порушення інвазії трофобласта та недостатня адаптація материнських спіральних артерій, що призводить до зниження плацентарної перфузії та утворення великої кількості реактивних форм кисню (reactive oxygen species, ROS) у плаценті. Дисбаланс між прооксидантними ROS та можливостями ендогенної антиоксидантної системи материнського організму призводить до виникнення оксидативного стресу і, як наслідок, надходження у материнський кровотік продуктів трофобласта. Останні розпізнаються імунною системою матері й зумовлюють розвиток імунної відповіді, ендотеліальної дисфункції та маніфестації симптомів прееклампсії.

## Роль селену в людському організмі

На сьогодні існує велика кількість досліджень, згідно із результатами яких прийом добавок селену жінками під

час вагітності може суттєво знижувати ризик розвитку прееклампсії.

Селен – мікроелемент, який відіграє важливу роль у забезпеченні оптимального функціонування багатьох систем людського організму. Дефіцит селену асоціюється із численними патологічними станами. Відомо, що нестача селену може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань, патологій імунної та репродуктивної систем. Для чоловічого організму селен має важливе значення, оскільки бере участь у біосинтезі тестостерону, продукції та розвитку нормальних сперматозоїдів. У жінок дефіцит селену асоціюється зі зниженням фертильності та підвищенням загрози раннього переривання вагітності.

Розуміння важливості ролі селену в забезпеченні здоров'я населення підштовхнуло науковців до проведення багатьох досліджень із вивчення впливу цього мікроелемента. Два ключових дослідження, проведені в Китаї (Xia Y. et al., 2005) та Новій Зеландії (Duffield A.J. et al., 1999), стали науковою основою для подальшого затвердження рекомендованих добових норм споживання селену для жінок (55 мкг/добу – у США, 60 мкг/добу – у Великій Британії та Австралії). Безсумнівно, що в період вагітності та лактації потреба у споживанні селену підвищується, відтак сучасні настанови рекомендують збільшення щоденного його споживання на 10 мкг/добу під час вагітності та на 15 мкг/добу під час лактації.

Роль селену в організмі пов'язана з його участю в синтезі численних селенопротеїнів, у т.ч. ендогенних антиоксидантів – глутатіон-пероксидази (ГП), тіоредоксин-редуктази (ТР), селенопротеїнів S, P, W та йодтиронін-дейодиназ. Селенопротеїни, ТР та ГП мають потужні антиоксидантні та детоксикаційні властивості, тоді як дейодинази D1, D2, D3 належить важлива регуляторна роль у системі активації/інактивації тиреоїдних гормонів. Важливість селену для репродуктивного здоров'я полягає у включенні його в активний окисно-відновний центр ендогенних антиоксидантних білків (ГП та ТР), які беруть участь у нейтралізації ROS.

## Кореляція вмісту селену із ризиком розвитку прееклампсії

Доведено, що у вагітних із прееклампсією відзначається значне зниження концентрації селену у плазмі та нігтях ніг порівняно із популяцією жінок, вагітність яких має неускладнений перебіг. Зниження концентрації селену асоціюється зі зниженням ендогенної антиоксидантної активності й підвищенням рівня оксидативного стресу. Таким чином, дефіцит селену та ендогенних антиоксидантних протеїнів може мати важливе значення в патогенезі розвитку прееклампсії.

Селен надходить в організм із харчовими продуктами, у природному стані

цей мікроелемент міститься у ґрунті. Вміст селену у харчових продуктах залежить від геохімічних властивостей ґрунту (насиченості його селеном), а також характеру опадів у географічному регіоні. Таким чином, у різних регіонах світу насиченість селеном ґрунтів, а отже, й харчових продуктів є неоднаковою.

У 2011 році були опубліковані результати дослідження J. Vanderlelie et al., спрямованого на вивчення статусу споживання селену в різних регіонах світу та порівняння його із захворюваністю на прееклампсію. Було проаналізовано дані щодо 6 456 570 вагітностей (серед яких у 3,45% випадків зареєстровано розвиток прееклампсії – загалом 222 812 епізодів захворювання) у 45 регіонах світу, які охоплюють країни Європи, Азії, Африки, Північної та Південної Америки та Австралію.

Дослідження J. Vanderlelie (2011) продемонструвало наявність значної кореляції ( $p < 0,0001$ ) між збільшенням концентрації селену у плазмі крові та зниженням ризику розвитку прееклампсії (рис. 1).

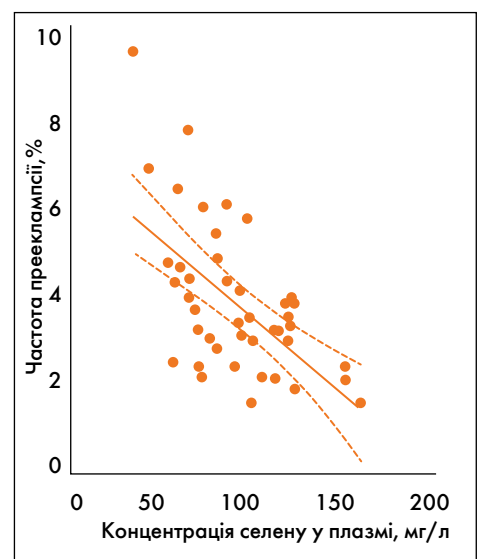


Рис. 1. Взаємозв'язок між концентрацією селену у плазмі та захворюваністю на прееклампсію

Крім того, у дослідженні J. Vanderlelie et al. (2004) було виявлено пряму кореляцію між активністю антиоксидантних селеноферментів та концентрацією селену у культурах клітин як тварин, так і людини. Плазматична концентрація селену 95 мкг/л вважається достатньою для максимізації активності ендогенного антиоксиданту ГП (рис. 2).

Концентрація селену 95 мкг/л була використана як опорний показник для визначення країн із достатнім статусом споживання селену ( $n=23$ ) та із його дефіцитом ( $n=22$ ).

Згідно із результатами аналізу даних J. Vanderlelie et al. (2011), у країнах, де відзначався достатній статус споживання селену населенням, прееклампсія реєструвалася у 2,75% вагітних, тоді як у країнах із селенодефіцитом – розвивалася у 4,39% випадків.

У 1980-х роках багато регіонів світу (у тому числі такі країни, як Фінляндія та Нова Зеландія) були визнані

## ЙоSeH®

ІОД І СЕЛЕН

**I**

200 мкг

**Se**

30 мкг

- Підтримка нормального розумового та фізичного розвитку плоду
- Зниження ризику післяпологових порушень роботи ЩЗ

- Зниження ризику АІТ і післяпологових порушень роботи ЩЗ
- Зниження ризику прееклампсії вагітних

**ОМНІФАРМА**

Інформація для спеціалістів. Добавка дієтична  
А. Ю. Лиманська, Ю. В. Давидова. Посвіднений дефіцит йоду  
і селену та його вплив на перебіг вагітності  
/ Перинатологія і педіатрія. - 2016. - № 2



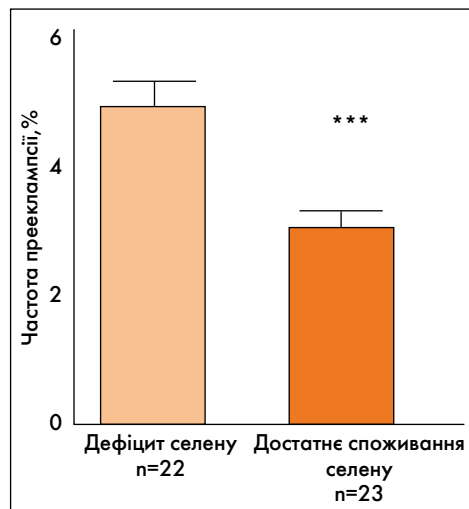


Рис. 2. Порівняння захворюваності на преєклампсію у світі залежно від вмісту селену у плазмі

селенодефіцитними. У зв'язку із цим уряд Фінляндії запровадив обов'язкове застосування селеновмісних добрив для зернових культур, і вже у 1985 році було відзначено значне підвищення селенового статусу населення. Уряд Нової Зеландії запровадив використання для худоби кормів, збагачених селеном. Оптимізація споживання селену худобою у тваринництві у поєднанні з дерегуляцією імпорту пшениці з Австралії та США і збільшенням кількості зернових продуктів, багатих на селен, призвела до суттєвого підвищення споживання цього мікроелемента населенням країни. Подальший аналіз звітної статистики Фінляндії та Нової Зеландії щодо захворюваності на преєклампсію до та після впровадження програми покращення статусу споживання селену продемонстрував значуще зменшення захворюваності в результаті оптимізації прийому цього мікроелемента (рис. 3).

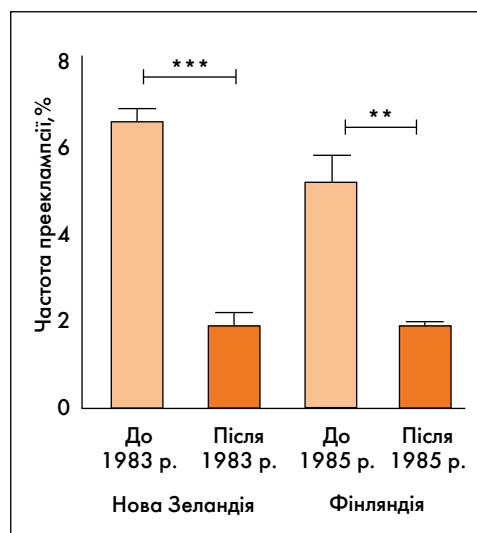


Рис. 3. Порівняння захворюваності на преєклампсію у популяціях Нової Зеландії та Фінляндії до і після впровадження програми збагачення ґрунтів селеном

Зокрема, у Фінляндії мало місце зниження рівня захворюваності на преєклампсію на 3,18 в.п. (від 5,24 до 2,06% відповідно), тоді як у Новій Зеландії – на 4,71 в.п. (від 6,65 до 1,94% відповідно) після впровадження додаткового збагачення ґрунту селеном.

Таким чином, обидві країни досягли успіху в підвищенні споживання селену населенням (середньої плазмової концентрації селену  $\geq 95$  мкг/л) та суттєвого зменшення захворюваності на преєклампсію.

#### Результати досліджень щодо ефектів від прийому добавок селену вагітними

Усі опубліковані на сьогодні результати досліджень щодо взаємозв'язку між прийомом добавок селену

та ризиком розвитку преєклампсії повідомляють про зменшення гіпертензивних розладів серед вагітних, які приймають селен. Найбільше дослідження було проведено у Данії (n=28601), у ході якого вагітні приймали мультивітамінні препарати, що містили 50 мкг селену. Інше дослідження F. Tara et al. (2010) вивчало вплив прийому 100 мкг селену на зниження ризику розвитку преєклампсії й також продемонструвало переваги без підвищення ризику розвитку побічних явищ при вживанні вищої дози мікроелемента. Цікаво, що зниження ризику розвитку захворювання при прийомі добавок селену не є характерним для інших екзогенних антиоксидантів, зокрема вітамінів С та Е.

Експеримент J. Vanderlelie et al. (2004) продемонстрував, що вилучення селену з раціону харчування щурів призводило до розвитку у них гіпертензії та протеїнурії – стану, подібного до преєклампсії у людей. Дослідження плаценти цих щурів виявило зменшення експресії ендогенних антиоксидантів – ГП та ТР, а також супутнє підвищення біомаркерів оксидативного стресу. Разом із тим дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що застосування добавок селену підвищує активність ендогенних антиоксидантних систем (Brown K.M. et al., 2000), захищаючи плаценту від оксидативного ушкодження. Таким чином, зниження концентрації селену у плазмі крові асоціюється із підвищеною захворюваністю на преєклампсію, тоді як концентрація селену  $\geq 95$  мкг/л запобігає розвитку гестозу.

Британське дослідження M.P. Rayman et al. (2003) продемонструвало, що у жінок із преєклампсією відзначається значно нижча концентрація селену у нігтях ніг порівняно із контрольною групою «здорових» вагітних (p=0,001). Результати цього дослідження стали підставою для проведення подальших випробовувань, зокрема вивчення впливу прийому добавок селену під час вагітності на зниження ризику розвитку преєклампсії. Дослідження M.P. Rayman et al. (2014) показало, що у плазмі жінок, які приймали добавки селену (60 мкг/добу), на 35-му тижні вагітності відзначалася значно нижча концентрація рецептора судинного ендотеліального фактора росту 1-го типу (vascular endothelial growth factor receptor 1, sFlt-1) – доведеного біомаркера преєклампсії – порівняно із групою жінок, які приймали плацебо.

У подальшому було проведено дослідження, спрямоване на вивчення впливу прийому добавок селену на ризик розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності (Rayman M.P., 2014), у ході якого жінки приймали добавки селену 60 мкг/добу або плацебо від моменту їх взяття на облік (у середньому на 12-му тижні вагітності) до настання пологів. Для оцінки статусу споживання селену проводилося вимірювання його концентрації у зразках цільної крові на 12-му й 35-му тижнях вагітності, у нігтях ніг – на 16-му тижні, активності ГП – на 12-му, 20-му та 35-му тижнях, концентрації селенопротеїну Р у плазмі – на 35-му тижні вагітності. Результати дослідження продемонстрували, що в жінок, які приймали добавки селену протягом вагітності, значно підвищилася концентрація цього мікроелемента у крові між 12-м та 25-м тижнями гестації. Натомість у групі жінок, які приймали плацебо, відзначалося суттєве зниження

концентрації селену у крові (що частково може бути пов'язано зі збільшенням загального об'єму крові, яке має місце під час вагітності) та трансплацентарне транспортування селену для забезпечення потреб плода. Середня концентрація селенопротеїну Р на 35-му тижні вагітності у групі жінок, які приймали добавки селену, була на 77% вищою, ніж у групі прийому плацебо. Вихідна концентрація селенопротеїну Р у групі плацебо була досить низькою, і навіть після додавання до раціону учасниць добавок селену не було досягнуто очікуваного плато концентрації мікроелемента. Імовірно, це свідчить про необхідність ранньої ініціації та тривалого прийому добавок селену у вагітних. Загалом ризик розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності у жінок, які приймали добавки селену з 12-го тижня вагітності, був суттєво нижчим, ніж у групі прийому плацебо.

У групі жінок, які приймали добавки селену, між 12-м та 20-м тижнями вагітності відзначалося підвищення активності ГП. Разом із тим у період з 20-го по 35-й тиждень у цій групі зафіксовано незначне зниження активності ГП. На думку дослідників, такі результати пов'язані з тим, що у другу половину вагітності селен в організмі використовується для синтезу інших селенопротеїнів (зокрема, селенопротеїну Р, рівень якого на 35-му тижні у групі прийому добавок селену був значно вищим, ніж у групі плацебо). Крім того, протягом вагітності збільшується рівень оксидативного стресу, внаслідок чого, імовірно, рівень внутрішньоклітинного ГП переважає над рівнем позаклітинного ГП (протекція трофобласта). Дослідники дійшли висновку, що селен – це потужний антиоксидант, який реалізує свої ефекти шляхом участі у побудові антиоксидантних селенопротеїнів і захищає клітини трофобласта від оксидативного стресу.

Про те, що споживання жінками селену під час вагітності може сприяти зниженню ризику розвитку преєклампсії, також свідчать результати китайського дослідження S.M. Zhou et al. (1994). Застосування добавок селену (як монопрепарату або у комбінації з іншими мікронутрієнтами) може зменшувати тяжкість перебігу захворювання шляхом послаблення плацентарного оксидативного стресу, що має важливе значення для розвитку плода.

#### Значення селену для забезпечення тиреоїдного гомеостазу

Слід зазначити, що антиоксидантні властивості селену відіграють важливу роль не лише у запобіганні розвитку преєклампсії, а й у забезпеченні нормального функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). Відомо, що період вагітності може серйозно позначитися на функціональній активності ЩЗ. Жінки, у яких ідентифікуються антитіла до тиреопероксидази (АТПО), – АТПО-позитивні жінки схильні до розвитку гіпотироксизму під час вагітності та дисфункції ЩЗ після пологів. Аутоімунний руйнівний процес, для якого характерна наявність АТПО, може зумовлювати розвиток післяпологового тиреоїдиту (ППТ) протягом першого року після пологів. ППТ розвивається у близько 50% АТПО-позитивних жінок, серед яких у 40% випадків протягом наступних років розвивається персистуючий гіпотиреоїдизм.

У 2007 році R. Negro et al. провели дослідження, спрямоване на вивчення впливу прийому добавок селену (200 мкг/добу – група S1) під час вагітності на стан ЩЗ після пологів у АТПО-позитивних

жінок порівняно із плацебо (група S0). Згідно із результатами дослідження, через 2 міс після пологів серед жінок групи S1 гіпотиреоз розвинувся у 5,2% осіб, тоді як у групі S0 – у 6,8%. Через 12 міс після пологів дисфункція ЩЗ розвинулася у 28,6% (із них у 11,7% гіпотиреоз набув постійного характеру) жінок групи S1, тоді як у групі S0 – у 48,6% (із них у 20,3% гіпотиреоз набув постійного характеру). Крім того, застосування добавок селену прямо корелювало з динамікою титрів АТПО: у групі S1 зниження титрів АТПО протягом вагітності спостерігалось у 62,4% пацієнток, тоді як у групі S0 – у 43,9% (p<0,01). Після пологів в обох групах спостерігалось підвищення титрів АТПО, проте у групі S1 середні рівні показника були нижчими (323,2±44 МО/мл), ніж у групі S0 (621,1±80 МО/мл). При порівнянні результатів ультразвукових досліджень ЩЗ у динаміці було відзначено, що у групі S1 не виявлено суттєвих відмінностей між ехогенністю ЩЗ під час вагітності та після пологів. Натомість у групі S0 мало місце значне погіршення результатів ультразвукового дослідження ЩЗ у післяпологовому періоді порівняно з такими під час вагітності. Дослідники дійшли висновку, що прийом добавок селену під час вагітності гальмує прогресування аутоімунного тиреоїдиту. Вживання добавок селену у дозі 200 мкг/добу під час вагітності та після пологів сприяє розвитку протизапального ефекту, зниженню титрів АТПО, пригніченню процесу деструкції ЩЗ, зменшенню захворюваності на ППТ та гіпотиреоз. Важливо зазначити, що у регіонах із дефіцитом селену та йоду споживання добавок селену без додаткового прийому йоду може призводити до зміни концентрації гормонів ЩЗ в еутиреоїдних суб'єктів та спричиняти різке зниження рівня гормонів ЩЗ у гіпотиреоїдних осіб. Саме тому у регіонах, де наявний дефіцит селену та йоду, прийом добавок селену рекомендується поєднувати з одночасним прийомом добавок йоду (Contempre B., 1991; Vanderpas J.B., 1993).

Таким чином, преєклампсія – патологічний стан, який може призводити до материнської й перинатальної захворюваності та смертності. Результати численних досліджень свідчать про наявність потужного взаємозв'язку між споживанням селену та ризиком розвитку преєклампсії. Прийом добавок селену під час вагітності сприяє зниженню ризику розвитку гіпертензивних розладів у вагітних. Крім того, застосування добавок селену в АТПО-позитивних жінок сприяє зменшенню інтенсивності запального процесу у ЩЗ і запобігає прогресуванню аутоімунних процесів під час вагітності та після пологів. Отже, у місцевостях із наявним дефіцитом споживання селену та йоду важливо забезпечити одночасний прийом цих мікроелементів у складі харчових добавок.

#### Література

1. Negro R., Greco G., Mangieri T. et al. The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007 92(4):1263–1268.
2. Vanderlelie J., Perkins A.V. A Selenium and preeclampsia: A global perspective Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 1 (2011) 213–224.
3. Rayman M.P., Bath S.C., Westaway J. et al. Selenium status in UK pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy British Journal of Nutrition (2015), 113, 249–258.
4. Rayman MP (2012) Selenium and human health. Lancet 379, 1256–1268.

Підготувала Анастасія Козловська



# Тактика ведення вагітних із залізодефіцитною анемією

## Основні положення рекомендацій Британського товариства гематології

У статті представлено огляд основних положень керівництва Британського товариства гематології щодо ведення вагітних із залізодефіцитною анемією (Pavord S. et al.), оновлених у 2019 році.

**Ключові слова:** феритин, залізодефіцитна анемія вагітних, препарати заліза.

Для періоду вагітності характерне поступове фізіологічне збільшення об'єму плазми крові, що починається в I триместрі й досягає плато до III триместру гестації. Цей процес за швидкістю перевищує процес вироблення еритроцитів і синтезу гемоглобіну. Як наслідок гемодилуції відбувається зниження рівня останнього під час вагітності. Причиною анемії у вагітних можуть бути й безліч інших факторів, а саме: дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> та фолієвої кислоти, гемоглобінопатії або таласемії, запальні захворювання, гемоліз, крововтрата. Але найчастіше це — дефіцит заліза, прогресуючий процес, під час якого запаси заліза знижуються — від початкового насичення до поступового виснаження й остаточної відсутності й, як наслідок, розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА).

### Рекомендації

Критерієм для встановлення діагнозу «анемія» є концентрація гемоглобіну <110 г/л у I триместрі вагітності, <105 г/л — у II та III триместрах і <100 г/л — у післяпологовому періоді (2D).

### Діагностика

#### Клінічні симптоми та ознаки

Клініка ЗДА у вагітних є неспецифічною. Втома — найбільш поширений симптом, поряд із якою у жінок можуть спостерігатися блідість шкіри, загальна слабкість, головний біль, відчуття серцебиття, запаморочення та задишка, підвищена дратівливість, симптом неспокійних ніг, спотворення смаку.

### Рекомендації

Дефіцит заліза є найбільш поширеною причиною анемії у жінок під час вагітності, тому цей ризик слід враховувати у всіх вагітних (1B).

Рівень гемоглобіну необхідно обов'язково визначати під час взяття на облік і повторно приблизно на 28-му тижні гестації (1D).

Необхідна наявність усіх засобів для своєчасної оцінки показників загальної аналізи крові та моніторингу відповіді на терапію (1B).

Якщо діагностовано анемію без наявності іншої причини, крім залізодефіциту, емпіричне призначення препаратів заліза

для перорального прийому має бути невідкладним. Через 2-3 тиж слід призначити повторний загальний аналіз крові (1D).

Оптимальної стратегії діагностики анемії під час вагітності немає. Рутинний скринінг рівня феритину в сироватці крові без попередньої оцінки ризику наявності дефіциту заліза не рекомендований (1D).

Феритин сироватки крові слід вимірювати у жінок із гемоглобінопатіями для виявлення супутнього залізодефіциту і виключення стану перенасичення залізом (1D).

У жінок без анемії, але з наявним ризиком розвитку дефіциту заліза, існує два можливих варіанта дій:

- розпочати емпіричну профілактику анемії препаратами заліза, або
- попередньо перевірити рівень феритину в сироватці крові (1D).

**Рівень феритину в сироватці крові <30 мкг/л під час вагітності є свідченням нестачі заліза. Вищі рівні феритину не виключають наявності залізодефіциту або виснаження його запасів (2C).**

Інші біомаркери, що характеризують рівень депо заліза, наразі не рекомендовані для скринінгу, оскільки є недостатньо перевіреними у вагітних (2B).

Підхід до ведення вагітності у жінок із дефіцитом заліза має бути комплексним і включати дієтичні рекомендації та призначення препаратів заліза.

### Дієтичні рекомендації

Жінки отримують з їжею в середньому 10 мг заліза на добу, з яких засвоюється 10-15%. Незважаючи на те що об'єм всмоктуваного заліза збільшується під час вагітності, фізіологічна потреба в ньому також зростає з 1-2 до 6 мг/добу (Bothwell, 2000) і посилюється в міру прогресування вагітності. Рекомендована норма заліза у другій половині вагітності становить 27 мг/добу, що вдвічі перевищує добову потребу для невагітної жінки.

Об'єм поглинутого заліза залежить від його кількості в раціоні, біодоступності та фізіологічних потреб організму. Гемове залізо (м'ясо, риба, птиця) всмоктується у 2-3 рази більшій кількості, ніж негемове. М'ясо також містить органічні

сполуки, що сприяють поліпшенню засвоєння заліза з інших, менш біодоступних, негемових джерел. Однак приблизно 95% спожитого з їжею заліза припадає саме на негемове. Вітамін С (аскорбінова кислота) значно підвищує засвоєння негемового заліза, величина цього ефекту прямо пропорційна кількості вітаміну С у їжі. Пророслі та ферментизовані зернові й бобові покращують біодоступність негемового заліза шляхом зниження вмісту фітату — харчової речовини, що гальмує засвоєння заліза. Дубильні речовини у чаї та каві затримують всмоктування заліза під час їх вживання разом із їжею або недовзі після їди.

### Рекомендації

Усім вагітним пацієнткам необхідно надати дієтичні поради (2B).

Якщо у жінки виникає залізодефіцит під час вагітності, неможливо забезпечити поповнення запасів заліза виключно шляхом дієти, тому необхідно додатково призначати пероральні препарати заліза (2B).

### Пероральна терапія препаратами заліза

Призначення пероральних препаратів заліза є ефективним, доступним і безпечним методом замісної терапії. Перевагу віддають солям Fe (II) над солями Fe (III) через гірші поглинання та біодоступність останнього. Серед солей Fe (II) розрізняють фумарат, глюконат і сульфат заліза. Важливою є кількість елементарного заліза, яка змінюється залежно від препарату (таблиця).

### Рекомендації

Солі Fe (II) є препаратами вибору для перорального поповнення запасів заліза (1C).

Оптимальна доза елементарного заліза при пероральному прийомі (щоранку) має становити 40-80 мг. Обов'язковим є контроль рівня гемоглобіну через 2-3 тиж для забезпечення адекватної корекції лікування у разі потреби (2C).

Жінкам слід надати рекомендації щодо правильного прийому препаратів заліза: необхідно приймати натще з водою або джерелом вітаміну С. Їх не слід поєднувати із прийомом інших ліків, полівітамінів та антацидів (1B).

# ХЕФЕРОЛ

ЗАЛІЗА ФУМАРАТ

## НАЙВИЩІЙ ВМІСТ ЕЛЕМЕНТАРНОГО ЗАЛІЗА

### ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

Склад: 1 капсула містить заліза фумарату, що еквівалентно 115 мг елементарного заліза. Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Препарати двовалентного заліза для перорального застосування. Заліза фумарат. Клінічні характеристики. Показання. Лікування і профілактика залізодефіцитної анемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гемокроматоз, гемохроматоз та інші типи анемії, не пов'язані з дефіцитом заліза в організмі (гемолітична анемія, апластична анемія, таласемія). Застосування у період вагітності або годування груддю. Хеферол показаний при дефіциті заліза в період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози. Капсули приймати натще за 30 хвилин до сніданку, запивати великою кількістю рідини. Дорослі та діти віком від 12 років: для профілактики — 1 капсула на добу; для лікування — 1 капсула 2 рази на добу. Для лікування та профілактики вагітним у II та III триместрах призначають звичайні дози як для дорослих. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Р.П. UA/0263/01/01, наказ МОЗ 978 від 19.12.2014

### Показання для емпіричного призначення препаратів заліза та/або визначення рівня феритину

**У жінок із анемією** необхідно перевіряти рівень феритину в сироватці крові до початку призначення терапії препаратами заліза у наступних випадках:

- якщо діагностовано гемоглобінопатію;
- перед призначенням препаратів заліза парентерально.

**Жінкам без анемії з наявним високим ризиком розвитку залізодефіциту** емпірична терапія препаратами заліза має бути призначена з/без визначення рівня феритину в наступних випадках:

- анемія в анамнезі;
- ≥3 пологів в анамнезі;
- багатоплідна вагітність;
- інтервали між вагітностями <1 року;
- недостатнє харчування;
- вегетаріанство/веганство;
- вагітні підліткового віку;
- наявність клінічно значущих кровотеч в анамнезі.

**У жінок без анемії** визначення рівня сироваткового феритину є необхідним у наступних випадках:

- за високого ризику кровотечі під час вагітності або пологів;
- в осіб, які можуть відмовитися від переливання компонентів і препаратів крові;
- у пацієнток, яких складно забезпечити сумісною донорською кров'ю.



| Таблиця. Рекомендована добова доза та вміст елементарного заліза в пероральних препаратах заліза |                    |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Сіль заліза                                                                                      | Препарат, мг       | Вміст елементарного заліза, мг |
| Заліза (II) фумарат                                                                              | 210                | 65                             |
| Заліза (II) глюконат                                                                             | 300                | 35                             |
| Заліза (II) сульфат                                                                              | 200                | 65                             |
| Заліза (II) ферредат                                                                             | 190 / 5 мл розчину | 27,5 / 5 мл розчину            |

Лікар повинен негайно розпочати лікування анемії. Направлення до закладу спеціалізованої медичної допомоги не-обхідне, якщо має місце анемія тяжкого ступеня (гемоглобін <70 г/л) та/або наявні виражені симптоми, або якщо пізній термін вагітності (>34 тиж) (2В), або якщо рівень гемоглобіну не підвищується через 2-3 тиж коректного прийому пероральних препаратів заліза.

Жінкам без анемії, але у яких є підвищений ризик виснаження депо прийом заліза, необхідно емпірично призначати 40-80 мг елементарного заліза 1 раз на добу або перевіряти рівень феритину в сироватці крові. Препарати заліза слід призначати, якщо рівень феритину <30 мкг/л (1В).

**Віповідь на лікування пероральними препаратами заліза**

Ступінь підвищення рівня гемоглобіну, яке може бути досягнуто завдяки лікуванню залізовмісними препаратами, залежатиме від стартового рівня гемоглобіну та депо заліза, від величини його постійних втрат, всмоктування та інших факторів, що зумовлюють анемію, наприклад дефіцит інших мікроелементів, інфекції та порушення функції нирок.

**Рекомендації**

У разі виникнення нудоти та дискомфорту в епігастрії слід спробувати змінити добову дозу препарату або замінити його препаратом із нижчим вмістом заліза. Слід уникати призначення кишковорозчинних лікарських форм і форм із повільним вивільненням (1А).

Контроль рівня гемоглобіну необхідно здійснювати через 2-3 тиж від початку

лікування для оцінки комплаєнсу, коректності способу введення препарату та відповіді на лікування (1В).

Після досягнення цільового рівня гемоглобіну терапія має тривати ще протягом 3 міс і щонайменше 6 тиж після пологів для поповнення депо заліза (1D).

Якщо відповідь на лікування пероральними препаратами заліза є незадовільною, слід перевірити комплаєнс і виключити супутні фактори, що можуть спричинити розвиток анемії, такі як дефіцит фолатів або синдром мальабсорбції (1А).

**Внутрішньовенна терапія препаратами заліза**

Систематичні огляди та метааналізи свідчать про те, що вагітні, які отримували препарати заліза внутрішньовенно, частіше досягали цільового показника гемоглобіну, мали вищий його рівень через 4 тиж від початку терапії та менше побічних ефектів порівняно з лікуванням пероральними препаратами (Govindappagari, Burwick, 2018; Qassim et al., 2018; Govindappagari, Burwick, 2019).

Внутрішньовенна терапія препаратами заліза показана, якщо не досягнуто необхідного комплаєнсу, або існує абсолютна непереносимість пероральної терапії, або доведено наявність синдрому мальабсорбції, або у разі необхідності швидкого підвищення рівня гемоглобіну.

Протипоказання включають: наявність анафілаксії або серйозної алергічної реакції на парентеральну терапію препаратами заліза, I триместр вагітності, наявність активної гострої або хронічної бактеріємії та декомпенсованих захворювань печінки.

**Рекомендації**

Призначення внутрішньовенної терапії препаратами заліза слід розглянути у жінок із підтвердженою ЗДА починаючи із II триместру вагітності, які мають непереносимість пероральних препаратів або недостатню відповідь на терапію ними (2В).

Призначати препарати заліза внутрішньовенно рекомендовано у жінок на термінах вагітності >34 тиж із підтвердженою ЗДА та рівнем гемоглобіну <100 г/л (1С).

**Ведення пологів у жінок із залізодефіцитною анемією**

Незважаючи на те що профілактика або раннє виявлення та антенатальне лікування є найкращою стратегією, деякі пацієнтки все ж вступають у пологи із ЗДА. Важливо, як і в усіх породіль, проводити активні заходи для мінімізації втрати крові під час пологів.

ЗДА не має впливати на вибір способу розродження, рішення слід приймати відповідно до акушерських показань.

Планування конкретної установи для проведення пологів може залежати від вихідного рівня гемоглобіну у крові, оскільки у жінок із анемією ймовірність розвитку післяпологової кровотечі більш висока й вони мають менші запаси заліза для боротьби із крововтратою (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2014). Також слід зважати на інші фактори ризику, які можуть впливати на ймовірність початку кровотечі: попередні післяпологові кровотечі, більше 5 пологів в анамнезі, фіброміома матки, багатоплідна вагітність, тяжкість анемії, можливість переливання компонентів крові.

**Рекомендації**

ЗДА не має впливати на термін та спосіб розродження (2D).

Жінки із ЗДА з рівнем гемоглобіну <100 г/л мають народжувати в акушерському відділенні закладів вторинної або третинної ланки (1D).

Для осіб із ЗДА необхідно обирати тактику активного ведення III періоду пологів (1D).

**Післяпологова анемія**  
**Рекомендації**

Вчасне виявлення дефіциту заліза в антенатальному періоді з подальшим

лікуванням препаратами заліза може знизити ризик розвитку післяпологової анемії (1А).

У жінок із крововтратою під час пологів >500 мл, які мали не відкориговану в антенатальному періоді анемію або із симптомами, що свідчать про наявність анемії, необхідно перевірити рівень гемоглобіну протягом 48 год після пологів (2А).

Гемодинамічно стабільним, без- або малосимптомним пацієнткам із рівнем гемоглобіну <100 г/л, визначеним протягом 48 год після пологів, слід призначати 40-80 мг елементарного заліза перорально щодня протягом не менше ніж 3 міс (2А).

Призначення внутрішньовенної терапії препаратами заліза у післяпологовому періоді показане в осіб із попередньою непереносимістю чи недостатнім ефектом від пероральної терапії та/або у жінок із вираженими симптомами анемії, які потребують невідкладного лікування (2В).

Акушерські відділення повинні мати настанови щодо переливання еритроцитарної маси пацієнткам із анемією без активної кровотечі (2А).

Рішення щодо переливання крові у жінок у післяпологовому періоді має ґрунтуватися на ретельній оцінці таких показань, як ризик кровотечі, наявна серцева патологія або симптоми, що потребують невідкладної допомоги; необхідно розглядати пероральну або парентеральну терапію препаратами заліза як альтернативу (1А).

Пацієнткам, яким проводиться переливання препаратів еритроцитів, має бути надана повна інформація щодо показань і ризиків переливання та щодо альтернативних методів лікування. Необхідно отримати та зафіксувати у медичній документації письмову інформовану згоду на лікування (1А).

**Профілактика дефіциту заліза**  
**Рекомендації**

Немає істотних доказів щодо оцінки переваг і потенційних ризиків рутинного призначення препаратів заліза всім жінкам під час вагітності (2С).

Огляд підготувала **Марія Грицуля**

Pavord S., Daru J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Journal of Haematology. October 2019.



НОВИНИ МЕДИЦИНИ

**Диабетические поражения нижних конечностей чаще затрагивают мужчин**

Поражение нижних конечностей при сахарном диабете очень часто является причиной инвалидизации населения по всему миру и чаще затрагивает мужчин и пациентов в возрасте 50-69 лет. Такие результаты показал первый глобальный анализ этих осложнений, опубликованный в журнале Diabetes Care.

Исследователи оценили частотность осложнений у больных диабетом по всему миру в 2016 году, в том числе распространенность заболевания и годы, прожитые с инвалидностью (YLD), вследствие диабетической нейропатии, язв стопы, ампутаций. По оценкам специалистов, в 2016 году связанные с диабетом поражения нижних конечностей имели 131 млн человек (1,8% всего населения планеты). Около 16,8 млн YLD (2,1% от общемирового показателя YLD) были обусловлены этими патологиями, в том числе 12,9 млн – только нейропатией, 2,5 млн – язвами стоп, 1,5 млн – ампутациями.

Кроме того, показатели YLD выросли на 14-31% с 1990 по 2016 год. Соотношение YLD у мужчин и женщин варьировало от 0,96 для нейропатии до 1,93 для язв стопы. Причем 47,8% всех YLD пришлось на людей из возрастной группы 50-69 лет.

Авторы призывают обратить внимание на группы населения, которые в большей мере страдают от патологий нижних конечностей при диабете, а также на тот факт, что бремя этих осложнений неуклонно растет.

**Сочетание УЗИ и МРТ-биопсии обеспечивало более точное определение рака предстательной железы**

Проведение стандартной биопсии предстательной железы совместно с биопсией под контролем МРТ может быть наиболее эффективным вариантом для обнаружения злокачественных новообразований, выяснили ученые из Национального

института онкологии США (NCL). Данные получены в ходе исследования, результаты которого представлены в New England Journal of Medicine.

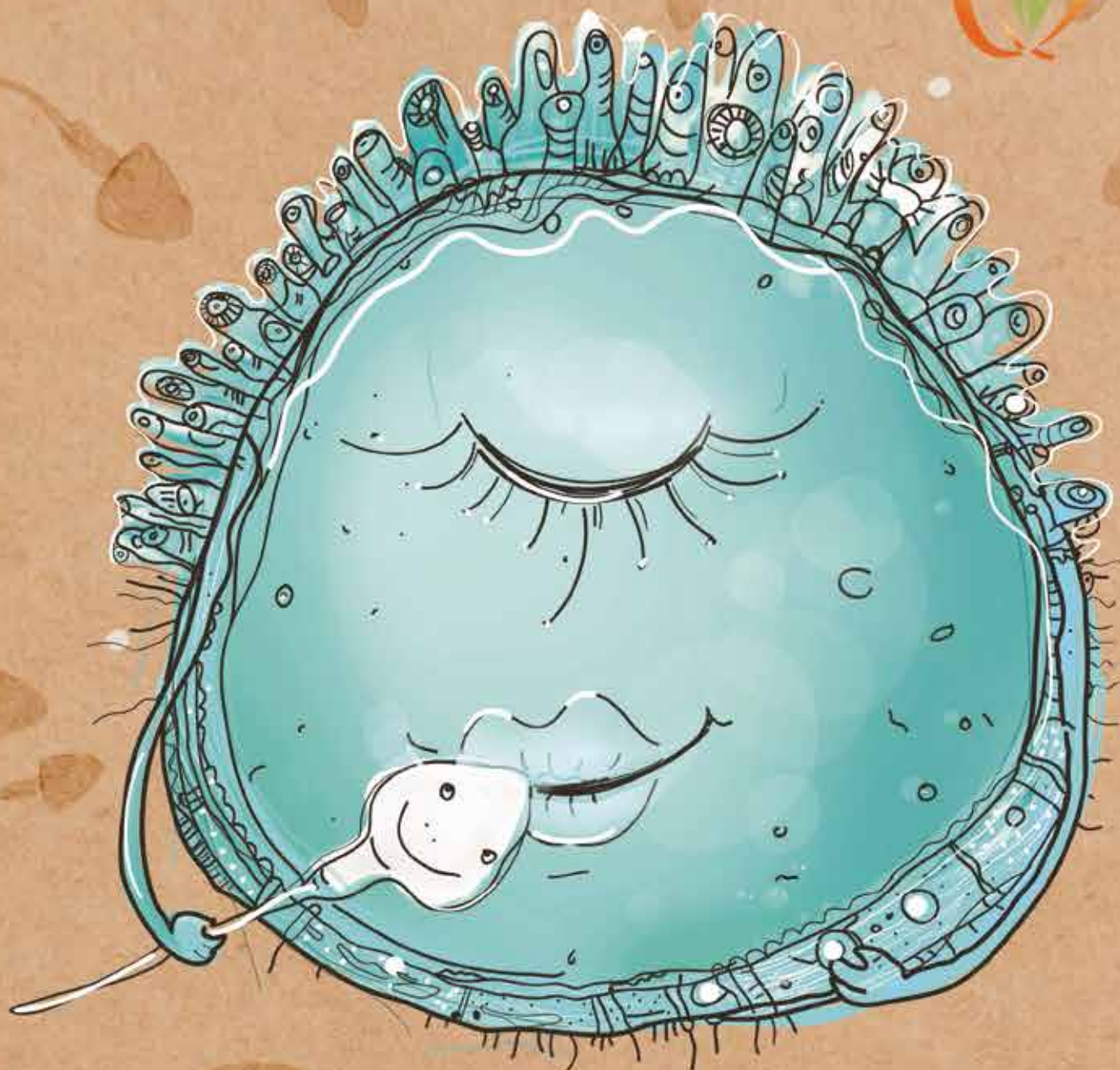
В исследовании приняли участие 2103 мужчины с обнаруживаемыми на МРТ образованиями, которые прошли биопсию под контролем МРТ, а затем стандартную 12-точечную биопсию с применением УЗИ. Рак предстательной железы (РПЖ) диагностировали у 1312 (62,4%) пациентов. Комбинирование методов привело к диагностике РПЖ у 208 (9,9%) мужчин, у которых заболевание не определялось при использовании только одного из методов. У 458 (21,8%) пациентов также увеличивались баллы по шкале Глисона, высокие значения которой связывают с низкой степенью дифференцировки карциномы и плохим прогнозом исхода заболевания.

Исследователи определили, что при условии проведения только МРТ-прицельной биопсии 8,8% клинически значимых новообразований (3-5 баллов по шкале Глисона) были бы неверно классифицированы. Частота обнаружения РПЖ с помощью МРТ-прицельной биопсии была значительно ниже, чем с помощью стандартной для опухолей с показателем 1 по шкале Глисона, и выше для РПЖ с оценкой 3-5 баллов.

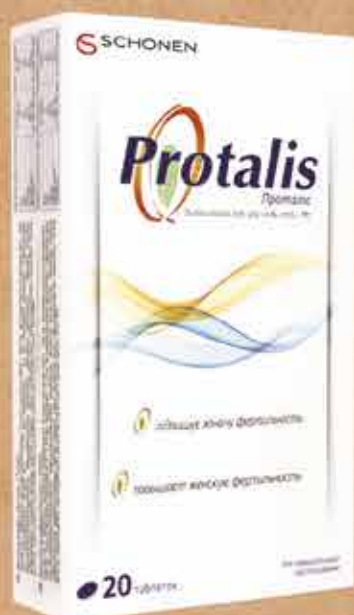
Радикальную простатэктомию впоследствии прошли 404 участника исследования (19,2%). Проведение комбинированной биопсии у них было связано с менее частым увеличением оценок по Глисон до 3-5 баллов после гистопатологического анализа операционного препарата (3,5%) по сравнению с МРТ-прицельной (8,7%) и стандартной (16,8%) биопсией. У пациентов с определяемыми на МРТ образованиями комбинированный подход способствовал более точному обнаружению всех видов РПЖ, резюмировали авторы работы. Они также обратили внимание на то, что в результате процедуры МРТ-прицельной биопсии была недооценена степень дифференцировки некоторых опухолей.

По материалам: <https://medvestnik.ru>





А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

- нормалізації овуляції при СПКЯ
- покращенню якості ооцитів в циклах ЕКЗ

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЄ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015: Представництво «Дельта Медікал Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

1907-1908



# Нерегулярність менструального циклу — єдина скарга на прийомі: тактика лікаря

**Менструальний цикл (МЦ) є невід’ємною складовою нормальної фізіології організму, а його особливості та перебіг повністю відображають стан здоров’я жінки. Як відомо, нормальним вважається МЦ тривалістю 21-35 днів. Відхилення в межах до 7 днів є варіантом норми й не потребує лікування.**

Найважливішою характеристикою МЦ є його регулярність. На цей процес впливає чіткий, злагоджений взаємозв’язок між гіпоталамо-гіпофізарною системою, усіма ендокринними залозами та яєчниками. Тож навіть найменші відхилення на будь-якому з рівнів регуляції можуть спричинити порушення МЦ.

Ледь не щодня у своїй клінічній практиці лікарям-гінекологам доводиться консультовати пацієнток зі скаргами на нерегулярність МЦ. На перший погляд, звернення до спеціаліста через такий неоднозначний симптом може розглядатися як необов’язкове, проте така скарга є досить серйозною й має одразу насторожити лікаря. Пояснення цьому дуже просте: нерегулярність МЦ свідчить про відсутність овуляції, а отже, унеможлиблює реалізацію жінкою своєї репродуктивної функції.

**Виділяють наступні причини порушення МЦ:**

- хронічні стресові ситуації (психоемоційні травми, недосипання, зміна часових поясів);
- екстрагенітальні захворювання (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння);
- застосування деяких медикаментів (антидепресанти, хіміотерапія);
- розлади в роботі органів ендокринної системи.

При детальному зборі анамнезу пацієнтки особливу увагу слід звертати на останній пункт у переліку можливих причин порушення МЦ і вчасно діагностувати основне захворювання. Це пов’язано з тим, що в 50-70% випадків саме ендокринна патологія призводить до подібної симптоматики.

## Що є найчастішою ендокринною причиною порушення МЦ?

Однією з найбільш поширених ендокринопатій у жінок із порушеннями МЦ є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — гормонально-метаболічний розлад, що характеризується дисфункціями всіх ендокринних залоз (яєчники, підшлункова залоза, наднирники, гіпоталамус, гіпофіз).

СПКЯ супроводжують наступні симптоми:

- оліго-/аменорея, нерегулярний цикл (<21 або >35 днів; <8 циклів за рік);
- оволосіння за чоловічим типом (груди, живіт, обличчя);
- акне;
- надмірна вага;
- мастопатія (низький рівень прогестерону внаслідок домінування естрогенів через відсутність овуляції);
- депресія.

## Чим небезпечний СПКЯ?

Клінічні прояви СПКЯ вкрай варіабельні, але на першому місці завжди стоять метаболічні зміни. У 50% випадків розлади обміну речовин присутні на фоні абсолютної нормальної маси тіла. Гормональний дисбаланс призводить до проблем з яєчниками: яйцеклітини не дозрівають або не виходять із фолікула. У такій ситуації неминучими наслідками стають метаболічний синдром та неплідність. На даний час СПКЯ розглядається як проблема, пов’язана не лише з порушеннями репродуктивної функції, а й із набагато більш серйозними віддаленими ризиками для здоров’я (Bart C., Fauser J.M. et al., 2012), зокрема дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу, раком ендометрія, депресією і неалкогольною жировою хворобою печінки. Асоційовані з репродуктивною функцією та вагітністю ризики в осіб із СПКЯ включають гестаційний діабет,

гіпертензію вагітних, прееклампсію, передчасні пологи й перинатальні ускладнення.

Для діагностики СПКЯ рекомендовано дотримуватись Роттердамських критеріїв (The Androgen Excess and PCOS Society criteria, 2009). Діагноз СПКЯ встановлюється, якщо у жінки одночасно присутні дві із трьох наступних ознак: симптоми надмірної активності або надмірної секреції андрогенів (клінічні чи біохімічні); оліго- або ановуляція; полікістозні яєчники за результатами ультразвукового дослідження (УЗД).

Зміни на УЗД мають відповідати таким оновленим параметрам:

- збільшення об’єму яєчників (>10 см<sup>3</sup>), розрахованого за формулою: 0,5×довжина×ширина×товщина;
- наявність більш ніж 25 фолікулів діаметром від 2 до 9 мм.

**За результатами досліджень, проведених групою експертів Національного інституту здоров’я США (National Institute of Health, NIH), було виділено чотири фенотипи (клінічні варіанти) СПКЯ [1]:**

- А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;
- С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Обстеження жінки з підозрою на СПКЯ включає проведення УЗД органів черевної порожнини з акцентом на яєчники, а також аналізів на визначення рівнів андрогенів, глюкози, глікованого гемоглобіну, інсуліну, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину, ліпідного профілю тощо. Таким чином, при встановленні діагнозу СПКЯ лікар бере до уваги клінічну симптоматику, результати гормонального обстеження та УЗД.

## Чому при СПКЯ важлива корекція інсулінорезистентності?

Терапія СПКЯ має враховувати патологічні прояви, вік та репродуктивні плани жінки. Основною метою лікування є зниження всіх можливих ризиків, пов’язаних із СПКЯ, та запобігання віддаленим наслідкам хвороби.

В основі патогенетичного механізму розвитку СПКЯ лежить стан зниженої чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну — інсулінорезистентність. Внаслідок цього гіперінсулінемія перешкоджає овуляції, стимулює вироблення тестостерону яєчниками та призводить до розвитку ожиріння. Тож зрозуміло, що найбільш оптимальним варіантом лікування буде той, що сприятиме корекції інсулінорезистентності й асоційованих із нею метаболічних розладів [2].

Ще в 1990-х роках на основі результатів низки досліджень було зроблено висновки про те, що активність інсуліну може залежати від інозитолфосфатної системи, а власне — від недостатності D-кіро-інозиту (DCI). З того часу й почалось поглиблене вивчення впливу цієї сполуки на ендокринні, метаболічні та репродуктивні параметри СПКЯ. DCI — це один із стереоізомерів інозитолу, що відіграє роль вторинного месенджера у внутрішньоклітинній передачі сигналу та забезпечує функціонування цілого ряду рецепторів (до інсуліну, катехоламінів, факторів росту, статевих

гормонів). Інозитол є синергістом вітамінів B<sub>3</sub>, PP, макроелементів (кальцію, магнію) та фолатів.

## Які ефекти D-кіро-інозиту виявлено у дослідженнях?

Результати дослідження La Marca et al. (2015) продемонстрували, що застосування DCI асоційоване з нормалізацією МЦ у результаті зниження інсулінорезистентності та концентрації антимюллерового гормону. У свою чергу, J.E. Nestler et al. (1999) вивчали ймовірність впливу DCI на підвищення чутливості до інсуліну, яке може позитивно позначитися на овуляції та виробленні яєчниками андрогенів у жінок із СПКЯ. За участі пацієнток (n=44) віком від 18 до 40 років із олігоменореєю та гіперандрогенією рандомним методом було створено групи прийому DCI (1200 мг/добу) та плацебо. Щотижневе вимірювання рівня прогестерону у постовуляторному періоді виявило схожі ефекти в обох групах. Натомість показники зниження систолічного (з 130±7 до 126±7 мм рт. ст.) та діастолічного (з 89±5 до 85±6 мм рт. ст.) артеріального тиску (АТ) у групі DCI істотно відрізнялися від значень у групі плацебо (p<0,001 і p=0,05 відповідно). Аналогічно була зафіксована різниця у зниженні рівнів загального холестерину, тригліцеридів серед пацієнток, що отримували DCI, на противагу плацебо (p=0,03 та p=0,002 відповідно).

A.S. Lagana et al. провели обстеження пацієнток (n=48) із СПКЯ, які проходили курс терапії DCI у дозі 1 г/добу та фоліевою кислотою у дозі 400 мкг/добу протягом 6 міс. У результаті було встановлено позитивний ефект такого лікування щодо зниження систолічного АТ, індексу Феррімана — Голлвея, співвідношення ЛГ/ФСГ, загального та вільного тестостерону, пролактину та індексу НОМА (індекс інсулінорезистентності). У 62,5% випадків (p<0,05) відзначалося відновлення МЦ [5].

У жінок із СПКЯ та нормальною масою тіла (ІМТ 20,0-24,4 кг/м<sup>2</sup>) призначення DCI у дозі 600 мг/добу дало змогу знизити рівень інсуліну, вільного тестостерону та тригліцеридів на фоні нормалізації АТ. Разом із цим було відмічено появу овуляції (Puotinen M.J. et al., 2002).

**Відомо, що СПКЯ часто асоційований із ожирінням, тому призначення DCI у цієї категорії пацієнток виправдав себе й наочно продемонстрував зменшення ІМТ, підвищення сенсibilізації до інсуліну серед жінок із СПКЯ та цукровим діабетом в анамнезі.** Також було виявлено нормалізацію рівня тестостерону, сироваткового андростендіону та гонадотропін-рилізінг-гормон-індуковану відповідь ЛГ (Genazzani A.D. et al., 2014) [4].

Проведені численні дослідження згодом дали змогу застосовувати препарати інозиту у сфері допоміжних репродуктивних технологій для отримання яйцеклітин високої якості. Для вивчення даного механізму впливу P. Piomboni et al. (2014) провели дослідження жінок (n=86) із СПКЯ, в якому оцінювали рівень оксидативного стресу фолікулярної рідини та якість ооцитів після використання DCI й метформіну [6]. На етапі підготовки до оваріальної стимуляції пацієнток було розділено на три групи: жінки, які отримували DCI в дозі 500 мг/добу [1]; особи, які приймали метформін у дозі 850 мг/добу [2], та контрольна група [3]. Результати показали, що через 3 міс лікування в 1-й групі було виявлено зменшення оксидативного та запального стресу фолікулярної рідини й,

як наслідок, отримано яйцеклітини високої якості. Слід зауважити, що не було зареєстровано побічних ефектів від застосування DCI на противагу метформіну, прийом якого часто супроводжується низкою несприятливих реакцій.

На фармацевтичному ринку України DCI представлений комплексом Проталіс, 1 таблетка якого містить DCI — 500 мг, фоліевої кислоти (вітамін B<sub>9</sub>) — 200 мкг, ціанокобаламіну (вітамін B<sub>12</sub>) — 1,25 мкг і марганцю — 1 мг. Така комбінація компонентів показана для сприяння нормалізації овуляції та відновлення фертильності. Зокрема, фолієва кислота, беручи участь у синтезі амінокислот (метіоніну, серину), холіну, пуринів і піримідинів, запобігає гіпергомоцистемії й знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки у плода. Крім того, дія інозиту підсилює біологічний ефект фолатів [3]. Ціанокобаламін, як відомо, відіграє важливу роль у стимуляції еритропоезу та регенерації фоліевої кислоти, саме тому показаний одночасний прийом цих вітамінів. Вітамін B<sub>12</sub> володіє нейропротективною дією, яка сприяє зниженню дратівливості, підвищенню концентрації уваги та пам’яті. Марганець відіграє роль антиоксиданту, бере участь у жировому та вуглеводному обміні, у роботі щитоподібної залози і, що важливо при СПКЯ, забезпечує нормальну секрецію інсуліну в організмі.

Вагомий потенціал використання інозитолів для корекції інсулінорезистентності при СПКЯ був нещодавно продемонстрований у ході клінічного дослідження за участю 60 пацієнток з діагнозом СПКЯ, 30 із яких було рекомендовано програму модифікації способу життя (дієтотерапія та фізична активність) у поєднанні із прийомом комплексу Проталіс (по 2 таблетки на день протягом 6 міс), а 30 — лише модифікацію способу життя (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2018). На фоні прийому комплексу Проталіс у пацієнток із СПКЯ підвищилася частота регулярних овуляторних МЦ у динаміці спостереження — з 13,33 до 56,66% (порівняно з 13,33 до 20% у контрольній групі), а також знизилася частота акне — із 73,33 до 23,33% (порівняно з контрольною групою — від 70 до 59,33%). Через 6 міс прийому комплексу Проталіс було відзначено достовірне підвищення у плазмі крові рівня прогестерону, зниження рівня вільного тестостерону, андростендіону та гомоцистеїну, а також зниження індексу вільного тестостерону та індексу НОМА.

**Отже, лікар, до якого звертається жінка з єдиною скаргою на порушення регулярності МЦ, завжди повинен мати настороженість щодо наявності в пацієнтки СПКЯ. Перспективним при СПКЯ є Проталіс, курсовий прийом якого може бути рекомендований довгостроково (аж до настання менопаузи) з урахуванням його позитивного впливу на інсулінорезистентність як на один із ключових механізмів ендокринних і метаболічних розладів, характерних для даної патології.**

## Література

1. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016). DOI:10.18370/2309-4117.2016.30.19-31. — С. 20-22.
2. Baillargeon J.P., Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril* 88.4 (2007): 886-93.
3. Cogram P., Tesh S., Tesh, J. et al. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod* 17.9 (2002): 2451-8.
4. Genazzani A.D., Santagni S., Rattighieri E., Chierchia E., Despini G., Marini G., Prati A., Simoncini T. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *2014 Jun*;30(6):438-43. DOI: 10.3109/09513590.2014.897321.
5. Lagana A.S., Barbaro L., Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. *Arch Gynecol Obstet* 291.5 (2015): 1181-6. DOI: 10.1007/s00404-014-3552-6.
6. Piomboni P., Focarelli R., Capaldo A. et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet* 31.10 (2014): 1269-16. DOI: 10.1007/s10815-014-0307-z.

Підготувала **Наталія Довбенко**





# Тиболон — сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки

**Близько 50% жінок у перименопаузальному періоді страждають від клімактеричних розладів, пов'язаних зі зниженням продукції естрогенів та згасанням репродуктивної функції. Для компенсації дефіциту статевих гормонів зазвичай призначається менопаузальна гормональна терапія (МГТ), яка має серйозні обмеження у застосуванні. Сучасною альтернативою МГТ для корекції цих розладів, особливо у жінок з масталгією, підвищеною мамографічною щільністю молочних залоз, порушеннями лібідо, настрою та пам'яті є тканиноселективний регулятор естрогенної активності — тиболон. Ключові слова: постменопаузальний синдром, менопаузальна гормональна терапія, тканиноселективні регулятори естрогенної активності, тиболон.**

Для кожної жінки перименопаузальний період є перехідним фізіологічним етапом, який має свої особливості й потребує належної уваги. Внаслідок прогресуючого зниження продукції естрогенів та згасання репродуктивної функції в організмі відбуваються зміни, що супроводжуються певними проявами, вираженість яких коливається від слабко виражених до значних. Більшість жінок у цей період стають жертвами клімактеричних розладів (вазомоторні пароксизми, порушення сну, уrogenітальна атрофія тощо). Для того щоб зменшити вираженість цих

симптомів, призначається менопаузальна гормональна терапія (МГТ), метою якої є часткова компенсація дефіциту статевих стероїдів за допомогою оптимальних доз препаратів. Це сприяє покращенню загального самопочуття та забезпечує профілактику метаболічних порушень, що, у свою чергу, знижує ризик розвитку остеопорозу, атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань.

І хоча терапія із застосуванням МГТ часто є виправданою, проте через наявність небажаних побічних ефектів терапія вона має досить серйозні обмеження, пов'язані із впливом на молочні залози та ендометрій, що може призводити до виникнення кровотеч та нагубання молочних залоз, збільшення маси тіла.

Відомо, що естрогенові рецептори (ЕР) локалізуються в різних органах і тканинах, які можна розподілити на дві групи: «репродуктивні мішені» (статеві органи, гіпоталамус, гіпофіз, молочні залози) і «нерепродуктивні мішені» (мозок; серцево-судинна й кістково-м'язова системи; сечовипускний канал і сечовий міхур; шкіра й волосся; товстий кишечник, печінка) [1]. Препарати замісної гормональної терапії, взаємодіючи з ЕР, часто проявляють небажаний стимулюючий вплив у «репродуктивних мішенях», що супроводжується проліферацією ендометрія і, як наслідок, виникненням кровотеч, нагубанням тканини молочних залоз і підвищенням їхньої мамографічної щільності.

Саме тому розробка препаратів із більш високим профілем безпеки, а саме тканиноселективних регуляторів естрогенної активності (selective tissue estrogenic activity regulators — STEAR) стала центром уваги науковців [2].

На відміну від естрогенів, STEAR діє як їхній антагоніст у молочних залозах та ендометрії і як агоніст — у кістках, жировій тканині та інших анатомічних утвореннях. Саме тому препарат із властивостями STEAR відіграє важливу роль у виборі терапії менопаузальних розладів у пацієнток із протипоказаннями до проведення МГТ, а особливо — із гіперпластичними процесами в матці та молочних залозах, стимуляція ЕР яких небажана. Водночас у таких пацієнток необхідною є взаємодія з ЕР кори головного мозку, гіпоталамуса, сечівника й сечового міхура, піхви, кісток.

Єдиним загальновідомим і максимально вивченим представником цієї групи препаратів є тиболон. Перше успішне клінічне дослідження тиболону у 1964 р. продемонструвало його особливий тканиноселективний властивості: профілактика остеопорозу та лікування симптомів клімактеричного синдрому без стимуляції рецепторів ендометрія [3].

Тиболон — синтетичний препарат із гормоноподібною дією, відмінною рисою фармакологічного профілю якого є вибірковий вплив на органи-мішені та селективна регуляція естрогенної активності тканин. Після перорального прийому молекула тиболону метаболізується в печінці на три ключових метаболіти (Δ4-ізомер, 3α-гідрокситиболон та 3β-гідрокситиболон), що проявляють естрогенну, прогестагенну та андрогенну активність і виявляють тропність до певних тканин. На сьогодні цей препарат виступає єдиним представником лікарських засобів із подібним механізмом дії.

За довгий час клінічних експериментальних і клінічних досліджень [4] тиболон зібрав дуже потужну доказову базу. Натепер достовірно доведені наступні переваги застосування цього препарату.

**Відсутність естрогенної стимуляції молочних залоз: на фоні прийому тиболону не збільшується ризик первинного раку молочної залози, а ризик деяких інших злоякісних новоутворень знижується**

Як відомо, тривале використання МГТ (>10 років) збільшує ризик розвитку раку молочної залози на 10-30%. У дослідженні LIFT доведена ефективність застосування тиболону у зниженні ризику виникнення інвазивного раку молочної залози (відносний ризик [BP] 0,32; 95% довірчий інтервал [DI] 0,13-0,80; p=0,02) та раку товстої

кишки (BP 0,31; 95% DI 0,10-0,96; p=0,04) [5]. Доведено, що на фоні прийому препарату зменшується проліферація епітеліальних клітин молочної залози через відсутність їх естрогенної стимуляції, що зменшує ризик первинного раку молочної залози.

Підвищена мамографічна щільність також вважається фактором ризику. У проведених 5 рандомізованих клінічних випробуваннях (Екро Е.У. et al., 2016) досліджувалися зміни даного показника на фоні прийому тиболону. Результати продемонстрували значне зниження мамографічної щільності; до того ж у жінок, які приймали тиболон, значно рідше відзначалася мастодія (p<0,001) порівняно із групою прийому комбінованої МГТ.

**Зниження ризику переломів та попередження остеопорозу на фоні прийому тиболону**

Результати численних рандомізованих клінічних досліджень, проведених у 2005-2010 рр., показали, що тиболон (2,5 мг/добу) рекомендується призначати здоровим жінкам у період постменопаузи для профілактики остеопорозу (Gallagher J. C. et al., 2001; Rymer J. et al., 2002) [5]. Експертами дослідження LIFT було виявлено, що протягом медіанного періоду лікування, який тривав 34 міс, у групі жінок, котрі приймали тиболон, порівняно із групою плацебо відзначався знижений ризик перелому хребців (70 випадків проти 126 на 1000 людино-років) (BP 0,55; 0,95% DI 0,41-0,74; p<0,001) та зменшення частоти невертебральних переломів (122 випадки проти 166 на 1000 людино-років) (BP 0,74; 95% DI 0,58-0,93; p=0,01) [5]. Це підтверджує суттєві переваги застосування тиболону для запобігання постменопаузальній резорбції кісток та остеопоротичним переломам.

**Підвищення лібідо, покращення настрою та пам'яті**

Ще однією відмінною перевагою препарату є його здатність нівелювати клімактеричні симптоми, покращувати настрої та сексуальне здоров'я, що було доведено багатьма науковцями (Palacios S. et al., 1995; Nathorst-Boos J. et al., 1997; Castelo-Branco C. et al., 2000). За даними огляду, виконаного Davis S. R. (2002), тиболон суттєво підвищує лібідо. І це спостерігалось навіть у тих пацієнток, лібідо яких залишалося постійно низьким після прийому МГТ в адекватних дозах. Вивчаючи дію препарату на когнітивну сферу, дослідники дійшли висновку про його здатність позитивно впливати на словесно-логічну пам'ять.

Для оцінки впливу тиболону на статевий потяг менопаузальних жінок були проведені рандомізовані дослідження, в яких цей препарат порівнювали із плацебо або комбінованою терапією пероральним естрадіолом (2 мг/добу) та норетистерону ацетатом (1 мг/добу). Доведено, що застосування тиболону дозуванням 2,5 мг/добу зменшує прояви вагінальної сухості й диспареунії, підвищує рівень статевого потягу, збудження та задоволення значно ефективніше, ніж МГТ [7].

Покращення настрою на фоні прийому тиболону пов'язане з його помірною селективною андрогенною активністю, що було доведено у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 256 жінок у постменопаузі (Tax L. et al., 1987).

**Зменшення вазомоторних симптомів менопаузи та вираженості урогенітальних порушень**

Висока ефективність тиболону для купірування гострого клімактеричного синдрому підтверджена 30-річним клінічним досвідом застосування цього препарату, що з'явився на європейському ринку в 1987 р. (Полякова Д.С., 2019). У проспективному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 775 пацієнток препарат суттєво знижував припливи і пітливість вже через 4 тиж застосування (Landgren M. B. et al., 2002). У порівняльних дослідженнях не виявлено різниці між ефективністю тиболону і МГТ — як на фоні прийому чистих естрогенів (17β-естрадіол, естрадіолу валерат),

## ЕСПА-ТИБОЛ

тиболон



**ЯСКРАВІ БАРВИ ЖИТТЯ ПІСЛЯ МЕНОПАУЗИ**

- Відсутня естрогенна стимуляція молочних залоз<sup>1,2</sup>
- Не збільшує ризик розвитку первинного раку молочної залози<sup>1</sup>
- Попереджає остеопороз, знижує ризик переломів<sup>1,3</sup>
- Підвищує лібідо, покращує настрої та пам'ять<sup>1,4</sup>

### Сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки



1. Подзолкова Н.М., Подзолков А.В. Ренессанс тиболону. Значення доказової медицини в оцінці ефективності, безпеки та прийнятності замісної гормональної терапії. Проблеми репродукції. 6, 2016. 2. Moosterboer H.J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol. 76-1, 2001. 3. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. Osteoporos Int. 12, 2001. 4. Albertazzi P., Natale V., Barbolini C. et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. Maturitas. 36, 3, 2000.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ. Лікарська форма: тиболон; 1 таблетка містить тиболону 2,5 мг. Фармакотерапевтична група: гормони статевих залоз, естрогени. Код АТХ G03C X01. Фармакологічні властивості: ЕСПА-ТИБОЛ заміщує втрачену при зниженні продукції естрогенів у жінок у період постменопаузи та полегшує симптоми, викликані менопаузою. Показання: лікування симптомів дефіциту естрогенів у жінок у постменопаузі, якщо менопауза наставла більш ніж 1 рік тому. Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини; вагітність та період годування груддю; підозра на рак молочних залоз, його наявність в даний час або в анамнезі; підозрювані або наявні естрогензалежні пухлини; вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології; непереносимість гіперплазії ендометрія; венозна тромбоемболія в анамнезі або в даний час; артеріальні тромбоемболічні захворювання в анамнезі; гострі захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, до нормалізації показників функції печінки; порфірія. При одночасному прийомі тиболону та антикоагулянтів необхідно ретельне спостереження, за необхідності слід коригувати дозу варфарину. Барбітурати, карбамазепін, гідантоїни та рифампіцин можуть погіршувати метаболізм тиболону і впливати на його терапевтичну ефективність. Рослинні препарати, які містять звіробій, можуть стимулювати метаболізм естрогенів та прогестагенів. Рекомендована доза: препарат ЕСПА-ТИБОЛ становить 1 таблетку на добу. При лікуванні тиболоном не слід окремо застосовувати прогестагени. Рекомендують починати лікування препаратом не раніше як через 12 місяців після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи, що наставла після хірургічного втручання, лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ можна розпочати одразу. При переході з послідовного режиму гормонозамісної терапії застосування препаратів ЕСПА-ТИБОЛ слід починати наступного дня після завершення попереднього режиму. Побічні реакції: біль у нижній частині живота; патологічний ріст волосся; вагінальні виділення; постменопаузальна кровотеча; відчуття дискомфорту в молочних залозах; сербіння статевих органів; вагінальний кандидоз; вагінальна кровотеча; біль в ділянці таза; дисплазія шийки матки; вульвовагініт. Категорія відпуску: за рецептом. Рестраційне посвідчення: UA/17004/01/01, термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023. Зависим: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Лідифарм ГмбХ, Німеччина. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: м.Київ, вул. Р. Олександрів, 117. www.esparma.com.ua. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях.



так і кон'югованих при безперервному або циклічному застосуванні (Hammar M. et al., 1998; Baracat E.C. et al., 2002; Huber J., et al., 2002; Mendoza N., 2002). Відповідно до висновків консенсусу групи експертів, тиболон настільки ж ефективний, як і МГТ, при симптомах гострого клімактеричного синдрому (Huang K.E. et al., 2010).

#### Протидія «старінню» організму: зменшення маси жирової тканини, збільшення маси м'язової та кісткової тканин

Протягом менопаузального етапу передбачуваними є і зміни складу тіла, які пов'язані з віком та відповідною концентрацією гормонів. Питання набору ваги важливе не лише з естетичних міркувань, а й з огляду на те, що провокує розвиток багатьох патологічних станів. Склад тіла змінюється: збільшується жирова маса, одночасно зі зниженням м'язової та кісткової. Внаслідок цього відбувається зростання відсотка показника жиру від маси тіла. Крім того, спостерігається перерозподіл його в організмі з відносно більшим накопиченням у ділянці живота.

З метою оцінки впливу тиболону на композиційну будову тіла було проведено дослідження у групі здорових жінок постменопаузального віку (n=85, середній вік — 54 роки). Особлива увага приділялася порівнянню в динаміці відсотків жирової, знежиреної маси та рівня рідини в організмі [8]. Учасницям призначали або тиболон, або плацебо щодня протягом 12 міс. Згідно з результатами дослідження, на противагу прийому плацебо, на фоні прийому тиболону відмічене збільшення знежиреної маси тіла на 0,85 кг (p=0,003) та загальної рідини в організмі на 0,78 л (p=0,001). За параметрами жирової маси значущої різниці не спостерігалось (p=0,16). На підставі цих результатів автори дійшли висновку, що застосування тиболону може протидіяти «старінню» організму, запобігаючи постменопаузальним змінам композиційного складу тіла, збільшуючи «чисту масу», тобто масу м'язової та кісткової тканин.

#### Тиболон vs МГТ

Е.А. Nijland et al. проаналізували й порівняли частоту вагінальних кров'янистих виділень/кровотеч і скарги на болючість грудей при прийомі тиболону та на фоні комбінованої терапії трансдермальним естрадіолом E<sub>2</sub> / норетистерону ацетатом (НЕТА) (50 мкг/140 мкг)

упродовж 24 тиж лікування [6]. У дослідженні взяли участь 403 жінки (середній вік — 56 років). Кровотечі/кров'янисті виділення упродовж 1-12 тиж на фоні прийому тиболону та E<sub>2</sub>/НЕТА спостерігалися відповідно у 16% та 56% жінок (p<0,001). Через 13-24 тиж лікування ці показники становили відповідно 12% та 51% (p<0,001). Таким чином, результати наглядно демонструють, що прийом комбінованої МГТ значно більшою мірою, ніж тиболону, асоціювався з вагінальними кровотечами та масталгією (p=0,015).

У дослідженні TOTAL, проведеному Hammar et al. за участю юб 572 здорових жінок із клімактеричними симптомами [9], серед осіб, яких лікували тиболоном, частота кровотечі була суттєво нижчою, ніж у тих, хто отримував комбіновану тривалу низькодозову естроген-гестагенну терапію (18,3% проти 33,1%). Це зумовило значно кращий комплаєнс лікування у пацієнток, які приймали тиболон.

Експерти міжнародної консенсусної групи з питань застосування тиболону відзначили, що препарат характеризується дуже високою переносимістю, а його застосування супроводжується нижчим ризиком вагінальної кровотечі, ніж при комбінованій МГТ (особливо протягом перших 6 міс). А стосовно усунення клімактеричних симптомів та профілактики остеопорозу, тиболон та гормональна терапія мають зрівняну ефективність.

Окрім цього, на відміну від МГТ, тиболон:

- не стимулює проліферацію ендометрія та не викликає кровотеч;
- не має стимулюючого впливу на тканину молочних залоз і не сприяє їх нагрубанню, не збільшує мамографічну щільність.

При прийомі тиболону частота відмов пацієнток від терапії через побічні ефекти була набагато нижчою, ніж при використанні гормональної терапії.

На даний час єдиним препаратом тиболону на ринку України є Еспа-тибол (компанія «Еспарма ГмбХ», Німеччина), ціна якого значно доступніша, ніж висока ціна більшості препаратів МГТ.

**Основними показаннями до першого призначення Еспа-тиболу є наступні (Fait T., 2019a) [10]:**

- зниження сексуального потягу, статева дисфункція;
- перепади настрою, зниження когнітивних функцій;
- прискорена втрата кісткової маси;

- передменопаузальна масталгія в анамнезі;
- підвищена рентгенологічна щільність молочних залоз;
- урогенітальні розлади.

**Перехід зі звичайної гормональної терапії на тиболон є корисним у наступних випадках:**

- коли має місце посилення дискомфорту та болю в молочних залозах;
- при збільшенні щільності молочних залоз, що призводить до частих викликів на огляд, або отримання мамограм, що погано «читаються»;
- за наявності скарг на зниження сексуального потягу;
- при перепадах настрою та порушеннях пам'яті;
- при виникненні кровотеч (за умови відсутності гістопатологічних причин кровотечі).

**Таким чином, Еспа-тибол (тиболон) — сучасна альтернатива МГТ із більш сприятливим профілем безпеки, перш за все у жінок у постменопаузі з порушеннями сексуальності, настрою, масталгією та підвищеною мамографічною щільністю.**

#### Література

1. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии / Медицина климактерия. — М.: ООО «Изд-во «Литера», 2006. — С. 166-186.
2. Jordan V.C. The past, present and future of selective estrogen receptor modulation // New York Acad Sci, 2001. — 949: 72-79.
3. Kloosterboer H.J. Historical milestones in the development of tibolone (Livial®) // Climacteric. 2011 Dec; 14 (6): 609-621.
4. Сметник В.П. Тиболон: назад в будущее // Климактерий. — № 2. — 2015.
5. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D., Kenemans P. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med. 2008 Aug 14;359(7):697-708.
6. Nijland E.A., Nathorst-Böös J., Palacios S., van de Weijer P.W. et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E<sub>2</sub>/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. Climacteric. 2009 Apr;12(2):114-21.
7. Nathorst-Boos J., Hammar M. Effect on sexual life — a comparison between tibolone and a continuous estradiolnorethisterone acetate regimen. Maturitas 1997;26:15-20.
8. Meeuwse I.B., Samson M.M., Duursma S.A., Verhaar H.J. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women Endocrinology. 2001 Nov;142(11):4813-7.
9. Hammar M.L., van de Weijer P.W., Franke H.R., Pornel B. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG Volume 114, Issue 12c 2007. — P. 1522-1529.
10. Fait T. (2019a) Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. Drugs Context., 8: 212551.

Підготували **Марія Ареф'єва, Наталія Довбенко**



Здоров'я України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



М.В. Майоров<sup>1</sup>, С.В. Ворошук<sup>1</sup>, Е.А. Жуперкова<sup>1</sup>, С.И. Жученко<sup>1</sup>, О.Л. Черняк<sup>2</sup>, к. мед. н.,<sup>1</sup> КНП «Городская поликлиника № 5» Харьковского городского совета, <sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

# Аминогликозиды как компонент антибактериальной терапии в гинекологии

В статье изложены общие принципы антибактериальной терапии в гинекологии, приведена современная классификация антимикробных средств. Описаны фармакокинетические свойства, механизм действия, особенности применения препаратов группы аминогликозидов, лекарственные взаимодействия, принципы дозирования, диагностика и коррекция осложнений при использовании.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, антибактериальные препараты, аминогликозиды, гентамицин, амикацин, тобрамицин, сизомицин, нетилмицин.

Воспалительные заболевания половых органов у женщин (ВЗПО) составляют 60% случаев среди амбулаторных и около 30% среди стационарных больных и представляют собой одну из основных медицинских проблем в гинекологии, поскольку оказывают существенное негативное влияние на здоровье женщин детородного возраста. За последнее десятилетие во всех странах мира отмечается рост ВЗПО на 13% в общей популяции женщин репродуктивного периода и на 25% — у лиц, использующих внутриматочные контрацептивы. Кроме того, в три раза увеличилась частота tuboовариальных образований воспалительной этиологии.

По данным многочисленных исследований, у больных с ВЗПО в 10 раз чаще, чем у здоровых женщин, наблюдается хронический болевой синдром, в 6 раз чаще — эндометриоз, в 20-40% случаев — бесплодие. Пациенток, имеющих ВЗПО, в 10 раз чаще оперируют по поводу внематочной беременности, им в 8 раз чаще, чем в общей популяции, производится гистерэктомия. Экономические затраты, связанные с самим заболеванием и его последствиями, также являются немаловажным фактором.

## Особенности антимикробной активности антибиотиков

Как известно, ведущим механизмом развития ВЗПО является микробный фактор (микробная инвазия). Значительное место в этиологии гнойно-воспалительного процесса занимают провоцирующие факторы, приводящие к повреждению или ослаблению барьерных механизмов защиты организма, что способствует формированию входных ворот для патогенной микрофлоры и ее дальнейшему распространению. К таким факторам относятся менструация, роды (физиологические факторы), аборт, введение внутриматочных средств, гистероскопия, гистеросальпингография, оперативные вмешательства (ятрогенные факторы) и пр.

Анализ результатов многочисленных бактериологических исследований показал произошедшую в последние годы смену микроорганизмов — возбудителей гнойно-воспалительных процессов в гинекологии. Большинство исследователей единодушны во мнении, что ведущим инициатором ВЗПО являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных и грамположительных анаэробных микроорганизмов, аэробной грамотрицательной, реже — грамположительной, микробной флоры. Вызванная ими микст-инфекция имеет персистирующее длительное течение и склонность к частым рецидивам (Коханевич Е.В. и соавт., 2003).

Ассоциации патогенных возбудителей гнойного процесса включают:

- грамотрицательные неспорообразующие анаэробные бактерии: *Bacteroides fragilis*, *Prevotella species*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*;
- грамположительные анаэробные стрептококки *Peptostreptococcus spp.*, грамположительные анаэробные спорообразующие палочки рода *Clostridium*;
- аэробные грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Escherichia coli*, *Proteus*;
- аэробные грамположительные кокки (энтеро-, стрепто- и стафилококки);
- инфекции, передаваемые половым путем, — *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*.

Нередким компонентом микробного пейзажа являются гонококки, трихомонады, хламидии, вирусы. Роль вирусов в гнойном воспалении гениталий опосредована, их действие остается недостаточно ясным и связывается, по-видимому, с иммунодефицитом. Принято считать, что у больных, страдающих рецидивирующими вирусными заболеваниями, отмечается дефицит компонентов

специфического антивирусного иммунитета — специфический иммунодефицит.

Не подлежит сомнению, что основой медикаментозного лечения любого воспалительного процесса вообще и ВЗПО в частности является антибактериальная терапия, значение которой в современной медицине трудно переоценить. Вряд ли представитель любой врачебной специальности в своей практической деятельности может обойтись без применения антибиотиков — веществ, избирательно угнетающих жизнедеятельность микроорганизмов.

Под избирательным действием понимают активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина и воздействие не на все, а на определенные виды микроорганизмов. Традиционно антибактериальные препараты делятся на природные (собственно антибиотики, например общеизвестный пенициллин), полусинтетические (продукты модификации природных молекул, например амоксициллин или цефазолин) и синтетические (например, сульфаниламиды, нитрофураны).

По мнению Л.С. Страчунского и соавт. (2000), такое деление давно утратило актуальность, так как ряд природных антибиотиков получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые препараты, иногда не совсем правильно именуемые антибиотиками, фактически являются синтетическими соединениями. Уникальность антибиотиков заключается в том, что, в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.

С избирательностью действия тесно связано понятие о широте спектра активности антибактериальных препаратов. Однако с позиций сегодняшнего дня деление антибиотиков на препараты широкого и узкого спектра действия представляется во многом условным и подвергается серьезной критике из-за отсутствия критериев для такого деления. Более целесообразно рассматривать антибиотики с точки зрения клинической эффективности при инфекциях определенной органной локализации, так как клинические доказательства эффективности, полученные в хорошо контролируемых испытаниях (сравнительных, рандомизированных, проспективных), имеют несомненно более важное значение, чем условный «ярлык» (Майоров М.В., 2005).

Безусловно, в каждом конкретном случае необходим строго индивидуализированный подход к выбору того или иного препарата, его дозировки, способа и кратности введения, продолжительности терапии, сочетания с прочими антибактериальными препаратами, а также с другими лекарственными средствами, действующими на различные звенья патологического процесса. В настоящее время зарегистрировано несколько сотен антибактериальных препаратов более чем 20 различных классов, а также 8 классов противогрибковых, 8 классов противовирусных и 12 классов противопаразитарных

средств. Современная классификация антибактериальных препаратов представлена в таблице.

## Механизм действия аминогликозидов

Одной из наиболее давно известных является группа антибиотиков — аминогликозидов, код АТХ J01GB. Полная расшифровка кода: Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств (АТС) / Противомикробные препараты для системного использования / Антибактериальные препараты для системного использования / Аминогликозиды.

Название данной группы обусловлено молекулярной структурой, в основе которой присутствуют аминсахара, связанные гликозидной связью с агликоновой частью молекулы (рисунок). В эту группу входят: тобрамицин, гентамицин, канамицин, неомицин, амикацин, нетилмицин, сизомицин, дибекацин, рибостамицин, ристомидин, изепамицин, арбекацин, беканамицин. Появление аминогликозидных антибиотиков ведет свой отсчет с открытия исследовательской группой Зельмана Ваксмана в 1943 году стрептомицина — первого препарата, активного в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. За столь выдающееся открытие Ваксман в 1952 году был удостоен Нобелевской премии. Впоследствии на основе природных структур, продуцируемых различными представителями актиномицетов (природные антибиотики), и в ряду их полусинтетических производных была разработана большая группа антибактериальных препаратов.

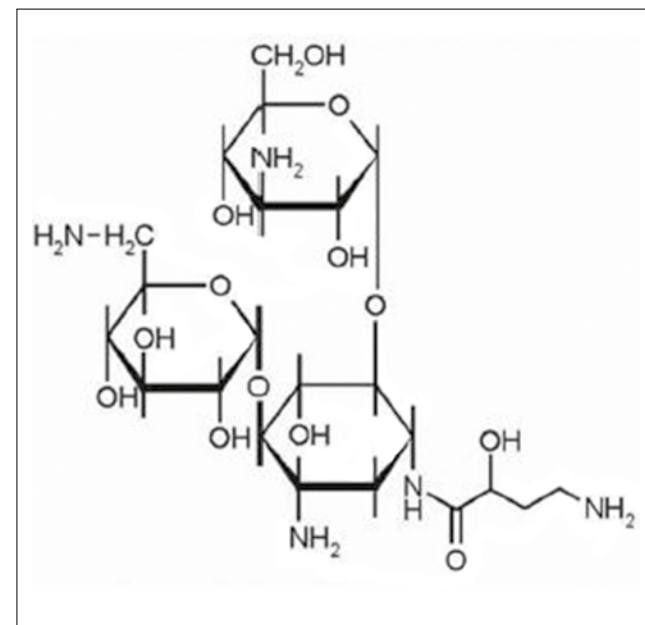


Рис. Молекулярная структура аминогликозидов

В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов:

- 1-е поколение — стрептомицин, неомицин, канамицин и мономицин (применение на современном этапе ограничено вследствие их токсичности);
- 2-е поколение — гентамицин, тобрамицин, сизомицин и нетилмицин;
- 3-е поколение — амикацин и изепамицин.

Механизм действия аминогликозидов связан с необратимым угнетением синтеза белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов. В отличие от других ингибиторов синтеза белка они оказывают не бактериостатическое, а бактерицидное действие. Аминогликозиды 2-го и 3-го поколений обладают широким спектром антимикробного действия, в первую очередь — в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*

Таблица. Антибактериальные препараты (Козлов Р.С., Дехнич А.В., 2013)

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>β-лактамы</b><br>- Пенициллины<br>- Цефалоспорины<br>- Карбапенемы<br>- Монобактамы  | Рифамицины<br>Нитроимидазолы<br>Антифолаты<br>Циклические пептиды<br>Нитрофураны<br>Оксикинолины<br>Фосфомицин<br>Фузидины<br>Мупиноцин<br>Оксазолидиноны<br>Эверниномицины<br>Глицилциклины |
| Аминогликозиды<br>Макролиды<br>Линкозамиды<br>Кетолиды<br>Стрептограмин<br>Тетрациклины |                                                                                                                                                                                              |



и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Аминогликозиды также проявляют свою активность в отношении *Staphylococcus aureus*, за исключением метициллин-резистентных штаммов. Отдельные представители класса различаются между собой по активности и спектру действия. В частности, представители 1-го поколения (стрептомицин, канамицин) проявляют наибольшую активность в отношении *M. tuberculosis*, мономицин обладает эффективностью против некоторых простейших. Все аминогликозиды 2-го и 3-го поколений активны в отношении *P. aeruginosa*; при этом тобрамицин проявляет наивысшую активность. Сизомицин характеризуется большей активностью, чем гентамицин, в отношении *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*

Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению, антимикробному спектру, фармакокинетическим свойствам, характеру вызываемых ими побочных явлений антибиотики олигосахаридной (или псевдоолигосахаридной) природы. Внедрение в практику гентамицина (2-е поколение) связано с возникновением устойчивых штаммов микроорганизмов к аминогликозидам 1-го поколения и высокой активностью этого препарата в отношении синегнойной палочки. Препараты 3-го поколения (тобрамицин, сизомицин, амикацин, дидезоксиканамицин В, нетилмицин и т. д.) созданы в то время, когда были раскрыты молекулярные механизмы резистентности, обнаружены и выделены специфические ферменты, инактивирующие данные антибиотики. Аминогликозиды 2-го и 3-го поколений отличает более высокая антибактериальная активность, более широкий спектр антимикробного действия, и они постепенно вытесняют препараты 1-го поколения из традиционных областей их применения. По степени убывания силы антимикробного действия аминогликозиды располагаются в следующем порядке: нетилмицин → сизомицин → гентамицин → тобрамицин → неомицин → канамицин → мономицин.

Устойчивость к аминогликозидам у клинических штаммов микроорганизмов частично перекрестная. Стрептомицин-устойчивые штаммы стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов в большинстве случаев чувствительны ко всем другим аминогликозидам. Резистентные к канамицину возбудители чаще всего устойчивы к мономицину, но многие из них чувствительны к неомицину. Микроорганизмы, устойчивые к аминогликозидам 1-го поколения, чувствительны к гентамицину и другим более новым аминогликозидам. Однако гентамицин-устойчивые штаммы в большинстве случаев резистентны к препаратам 1-го поколения, тогда как представители 3-го поколения активны в отношении микроорганизмов, устойчивых к гентамицину.

Резистентность к аминогликозидам у микроорганизмов обусловлена их способностью продуцировать специфические ферменты (аминогликозидацетилтрансферазы, N-фосфаттрансферазы, O-нуклеотидилтрансферазы), инактивирующие эти антибиотики. В настоящее время детально изучены и описаны три механизма энзиматической инактивации аминогликозидов: ацетилирование H2-группы, аденилирование и фосфорилирование.

Для всех аминогликозидов характерно избирательное нейро- и нефротоксическое действие, что определяет необходимость четкого обоснования показаний к их назначению и тщательного контроля концентрации их в крови, почечной функции и снятия аудиограммы не реже одного раза в неделю. По степени снижения общей токсичности препараты можно расположить следующим образом: сизомицин, гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, неомицин, стрептомицин, мономицин, канамицин.

Аминогликозиды назначаются при тяжелых грамотрицательных бактериальных инфекциях (особенно тех, которые обусловлены *P. aeruginosa*), они активны при большинстве инфекций, вызванных грамотрицательными аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами, но им не хватает активности против анаэробов и большинства грамположительных бактерий, за исключением стафилококков.

В число аминогликозидов с активным действием в отношении *P. aeruginosa* входят тобрамицин, гентамицин и амикацин. Стрептомицин, неомицин и канамицин не действуют на *P. aeruginosa*. У гентамицина и тобрамицина сходные антибактериальные спектры действия на грамотрицательные бактерии, но тобрамицин более активен против *P. aeruginosa*, а гентамицин более эффективен против *Serratia marcescens*. Амикацин часто обладает активным воздействием на гентамицин- и тобрамицин-резистентные патогенные микроорганизмы.

Аминогликозиды редко используются как монотерапия, за исключением случаев чумы и туляремии. Они обычно назначаются наряду с β-лактамами широкого спектра при тяжелой инфекции, вызванной штаммами грамотрицательных бактерий. Однако при увеличении резистентности к аминогликозидам фторхинолоны могут заменить их на начальных этапах эмпирического лечения, а при восприимчивости патогена к сопровождающему антибиотику прием аминогликозидов может быть прекращен спустя 2-3 дня, за исключением случаев чувствительности к ним *P. aeruginosa*. Чтобы достичь бактерицидного синергизма, выбор аминогликозидов должен основываться на оценке чувствительности *in vitro*. Чувствительность только к высоким уровням аминогликозидов *in vitro* предсказывает совместные действия, когда лечение низкими дозами сочетается с препаратом, активным против клеточной стенки. Если штамм резистентен к высоким уровням гентамицина и стрептомицина, предпочтителен гентамицин, поскольку уровни сыворотки могут быть быстро определены, а токсичность уменьшается. Энтерококковая резистентность высокого уровня к гентамицину *in vitro* не исключает чувствительность этих штаммов к высоким уровням стрептомицина; в таких случаях должен использоваться последний.

Применение стрептомицина ограничено резистентностью и токсичностью. Он используется для лечения туляремии и чумы, а в сочетании с другими антибиотиками — туберкулеза. Из-за токсичности назначение неомицина и канамицина ограничено местным применением в небольших количествах. Неомицин можно применять для глаз, ушей, перорально и ректально, а также для инстилляции мочевого пузыря. Перорально неомицин используется иногда для нормализации кишечной микрофлоры для подготовки кишечника перед операцией.

#### Назначение во время беременности и кормления грудью

Применение аминогликозидов при беременности относится к категории D (есть доказательства риска для человека), так как они проходят через плаценту и могут оказывать нефротоксическое действие на плод. Имеются сообщения о развитии необратимой двухсторонней врожденной глухоты у детей, матери которых получали аминогликозиды (стрептомицин, тобрамицин) во время беременности, поэтому применение у беременных возможно только по жизненным показаниям. Аминогликозиды проникают в грудное молоко в низких концентрациях, возможно их влияние на микрофлору кишечника ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Неомицин противопоказан при лактации, поскольку отсутствуют данные о безопасности его использования в этот период. Другие аминогликозиды следует применять с осторожностью.

#### Особенности применения

Все препараты данной группы обладают почечной токсичностью (часто обратимой), вестибулярной и слуховой токсичностью (часто необратимой), способностью продления эффекта нейромышечных блокаторов. Симптомами и признаками вестибулярного поражения являются головокружение и атаксия.

Факторы риска при почечной, вестибулярной и слуховой токсичности следующие: частое применение или очень большие дозы, очень высокие уровни препарата в крови, длительная терапия (особенно более 3 дней), пожилой возраст, нарушение функции почек в анамнезе, одновременное назначение ванкомицина, циклоспорина или амфотерицина В, при нефротоксичности — одновременное назначение контрастных веществ. При ототоксичности — генетическая предрасположенность, обуславливающая проблемы со слухом, и одновременное назначение петлевых диуретиков. Длительный прием в высоких дозах обычно вызывает большую вероятность нефротоксичности, но даже низкие дозы, принимаемые в течение короткого времени, могут ухудшить функцию почек.

Пациенты, получающие аминогликозиды более 2 нед, и те, кто относится к группе риска из-за опасности вестибулярной и слуховой токсичности, должны быть обследованы при помощи аудиографии в динамике. При первых же признаках токсичности прием препарата следует прекратить либо дозировка должна быть соответственно снижена. Аминогликозиды способны продлевать действие нейромышечных блокаторов (например, миорелаксанта суцинилхолина, применяемого при общем обезболивании для тотальной миоплегии) и увеличивать слабость при нарушениях, затрагивающих

нейромышечную передачу (например, миастения gravis). Такие воздействия особенно вероятны, когда препарат вводят внутривенно слишком быстро или уровни его в сыворотке чрезмерно высоки. Другие неврологические эффекты включают парестезию и периферическую невропатию. Аллергические реакции весьма редки, за исключением контактного дерматита в связи с местным применением неомицина. Высокие пероральные дозы последнего могут вызвать нарушение его всасывания.

#### Правила дозирования аминогликозидов

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима назначения: традиционный, когда их вводят 2-3 раза в сутки (например, стрептомицин, канамицин и амикацин — 2 раза; гентамицин, тобрамицин и нетилмицин — 2-3 раза), и однократное введение всей суточной дозы. Второй вариант позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические испытания показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как и при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. Однако данный режим назначения не должен использоваться при лечении инфекционного эндокардита. На выбор дозы влияют такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела, с учетом того, что эти препараты плохо распределяются в жировой ткани: у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов доза увеличивается на 25%. При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы, при инфекциях МВП — минимальные или средние; максимальные дозы не следует назначать людям пожилого возраста. У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны снижаться, что достигается либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями. Поскольку токсичность аминогликозидов более зависима от продолжительности терапевтических уровней, чем от пиковых, а эффективность — более от концентрации, чем от времени, следует избегать частого приема доз. Предпочтительно назначение этих препаратов 1 раз в день внутривенно при большинстве заболеваний, кроме энтерококкового эндокардита. Внутривенный способ предполагает медленное (в течение 30-45 мин) введение при дозировке 1 раз в день.

У пациентов с нормальной почечной функцией разовая доза для гентамицина или тобрамицина составляет 5 мг/кг (7 мг/кг, если пациенты находятся в критическом состоянии) каждые 24 ч, а для амикацина — 15 мг/кг каждые 24 ч. Если у пациентов присутствует клинический ответ на дозу гентамицина 7 мг/кг и почечная функция продолжает оставаться в норме, ежедневная доза может быть уменьшена до 5 мг/кг после первых нескольких дней лечения. У пациентов в критическом состоянии пиковые уровни сыворотки должны быть определены после первой дозы. У всех пациентов измеряют пиковые и пороговые уровни после второй или третьей дозы (когда ежедневная доза дробная) или когда терапия длится более 3 дней, а также после изменения дозы. Каждые 2-3 дня измеряют уровень креатинина в сыворотке, и, если он устойчив, уровни аминогликозидов в сыворотке не следует измерять снова. Пиковая их концентрация — это уровень спустя 60 мин после внутримышечной инъекции или спустя 30 мин после 30-минутной внутривенной инфузии. Пороговые уровни измеряются за 30 мин до введения следующей дозы; желательно достичь пиковых уровней в сыворотке, по крайней мере в 10 раз превышающих максимальное потребление кислорода. Подбор дозы осуществляют с целью гарантированного достижения терапевтического пикового сывороточного уровня (для обеспечения зависимой от концентрации активности) и нетоксичных остаточных уровней. У пациентов в критическом состоянии, которым назначают более высокие начальные дозы, целевые пиковые уровни в сыворотке составляют 16-24 мг/мл для гентамицина и тобрамицина и 56-64 мг/мл для амикацина. Для гентамицина и тобрамицина остаточные уровни должны быть <1 мг/мл спустя 18-24 ч после первой дозы при

Продолжение на стр. 26.



М.В. Майоров<sup>1</sup>, С.В. Ворошук<sup>1</sup>, Е.А. Жуперкова<sup>1</sup>, С.И. Жученко<sup>1</sup>, О.Л. Черняк<sup>2</sup>, к. мед. н.,

<sup>1</sup> КНП «Городская поликлиника № 5» Харьковского городского совета, <sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## Аминогликозиды как компонент антибактериальной терапии в гинекологии

Продолжение. Начало на стр. 24.

разовом назначении и в диапазоне 1-2 мг/мл при разделенной ежедневной дозировке.

У пациентов с почечной недостаточностью ударная доза — та же самая, что и у пациентов с нормальной почечной функцией; обычно увеличивают интервал дозирования, а не снижают дозу.

Если пациенты получают большую дозу β-лактама (например, пиперациллин, тикарциллин) и аминогликозиды, высокие уровни β-лактама в сыворотке могут инактивировать последние, что доказано *in vitro* в образцах сыворотки, полученных для определения уровней препарата. Если пациенты с почечной недостаточностью принимают одновременно β-лактамы в большой дозе и аминогликозид, уровень последнего в сыворотке может быть ниже, потому что взаимодействие в естественных условиях продлевается.

Терапевтические схемы, включающие ампициллин и гентамицин, имеют спектр антибактериального действия, аналогичный таковому для антибиотиков в сочетании с ингибиторами β-лактамазы (например, ампициллин/сульбактам). В рекомендациях Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG, 2017) в качестве одного из основных антибиотиков предлагается препарат группы аминогликозидов гентамицин. Вместе с тем известно, что более чем полувековое использование аминогликозидов, часто необоснованное, привело к возникновению и распространению устойчивых к ним штаммов микроорганизмов. Так, согласно результатам исследования динамики антибиотикорезистентности (2014-2015) основных возбудителей тяжелой интраабдоминальной инфекции (Бойко В.В. и соавт., 2016), у нозокомиальных штаммов *Klebsiella spp.* и *E. coli* выявлена высокая частота резистентности к гентамицину (75,2 и 53,9% соответственно).

Среди наиболее эффективных на сегодняшний день аминогликозидов 3-го поколения отдельного внимания заслуживает тобрамицин (браксон). Он подобен гентамицину, однако более активен в отношении большинства штаммов *P. aeruginosa*. Многие полирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, в том числе устойчивые к гентамицину, сохраняют чувствительность к тобрамицину. Этот антибиотик имеет широкий спектр действия и особенно эффективен в отношении грамотрицательной флоры

и *S. aureus*. При тяжелом течении инфекций и необходимости немедленного химиотерапевтического вмешательства тобрамицин в комбинации с β-лактамами антибиотиками можно назначать эмпирически. По мнению Р.А. Ткаченко (2017), в настоящее время наиболее адекватной комбинацией антибиотиков при терапии госпитальных инфекций является сочетание аминогликозида, карбапенема и линезолида (линелид). Такое сочетание препаратов может быть эффективным почти в 90% случаев. В группе аминогликозидов наиболее действенными являются тобрамицин и амикацин. По ширине спектра действия, степени эффективности в отношении грамотрицательной микрофлоры, золотистого стафилококка и других бактерий эти препараты сопоставимы.

### Лекарственное взаимодействие

Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце либо в одной инфузионной системе с β-лактамами антибиотиками или гепарином ввиду их физико-химической несовместимости. Они несовместимы с пенициллинами, цефалоспорины, гепарином натрия, хлорамфениколом (выпадают в осадок). Нельзя назначать одновременно, а также в течение 2-4 нед после терапии аминогликозидами ототоксичные (фуросемид, этакриновая кислота, полимиксины, гликопептиды, ацетилсалициловая кислота и др.) и нефротоксичные (метициллин, уреидо- и карбоксипенициллины, полимиксины, ванкомицин, цефалоспорины 1-го поколения, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, препараты платины и золота, декстраны, индометацин и др.) средства. Миорелаксанты усиливают вероятность паралича дыхания. Индометацин, фенилбутанол и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять выведение аминогликозидов из организма. При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов (неомицин, гентамицин, мономицин и тобрамицин, нетилмицин, амикацин) их антибактериальное действие ослабляется (конкуренция за один механизм «захвата» микробной клеткой), а токсические эффекты усиливаются. При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза, в том числе с метоксифлураном,

курареподобными препаратами, опиоидными анальгетиками, магнием сульфатом и полимиксинами для парентерального введения, а также при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами усиливается нервно-мышечная блокада.

Важно информировать пациентов, получающих аминогликозиды, о необходимости обращать внимание на любые изменения со стороны органов слуха, вестибулярного аппарата или мочевыводящей системы: появление шума или звона в ушах, головокружение, нарушение координации движений или неустойчивость, снижение слуха, значительное увеличение или уменьшение количества мочи, повышенная жажда.

### Литература

1. Майоров М.В., Жуперкова Е.А., Жученко С.И., Черняк О.Л. Вагинальный биоценоз. Современные представления о норме и патологии // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2017. — № 6 (111). — С. 1-8.
2. Майоров М.В., Жуперкова Е.А., Жученко С.И., Черняк О.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: роль комбинированной терапии // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2017. — № 2 (107). — С. 58-64.
3. Решедько Г.К., Хайкина Е.В. Группа аминогликозидов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.И. Козлова. — М., 2007. — С. 88-94.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. — М.: Боргес; 2002. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.
5. Ткаченко Р.А., Каминский В.В. Послеоперационные инфекции в акушерстве и гинекологии: профилактика, диагностика и лечение // Акушерство. Гинекология. Генетика. — 2017. — Том 3. — № 1. — С. 54-65.
6. Ткаченко Р.А. Проблема антибиотикорезистентности в акушерской практике и пути ее решения // Медичні аспекти здоров'я жінки. — № 3 (108). — 2017. — С. 30-33.
7. Трещинский А.И. Состояние лечения больных с инфекционными осложнениями в отделениях интенсивной терапии Украины // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. — 2001. — № 3 (16). — С. 50-65.
8. Фомина И.П. Современные аминогликозиды. Значение в инфекционной патологии и особенности действия // Русский медицинский журнал. — 1997; 5 (21): 1382-139.
9. Харченко Л.Н. Амикацин: эффективность применения в интенсивной терапии // Медицина невідкладних станів. — 2008. — № 4 (17).
10. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах // Consilium medicum. — 2007. — № 1.
11. Cone L.A. A survey of prospective, controlled clinical trials of gentamicin, tobramycin, amikacin, and netilmicin // Clin Ther. 1982; 5 (2): 155-162.
12. Gastmeier P. Nosocomial urinary tract infection: many unresolved questions // Clin. Microbiol. Infect., 2001. — Vol. 7. — P. 521-523.
13. Hammond J.M., Potgieter P.D., Hamslo D. et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess // Chest. 1995; 108: 937-941.
14. Peterson D.L., Rice L.B. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimisation of selection of individual outcome mutually exclusive? // Din. Infect. Dis., 2003. — Т. 36. — № 8. — P. 1006-1012.
15. Richards M., Thursky K.M., Buising K. Epidemiology, Prevalence and Sites of Infections in Intensive Care Units // Semin Respir Crit Care Med. 2003; 24: 3-22.
16. Siegenthaler W.E., Bonetti A., Luthy R. Aminoglycoside antibiotics in infectious diseases // Am J Med. 1986; 80: 2-14.

3

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Гиполипидемическая и гипотензивная терапия: почему пациенты набирают вес и меньше двигаются?

Модификация образа жизни — ключевой подход к профилактике сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, назначение лекарственных препаратов зачастую воспринимается пациентами как полная защита от всех заболеваний. По их мнению, прием препаратов избавляет их от необходимости соблюдать диету и двигаться. В рутинной практике врачи достаточно часто сталкиваются с таким феноменом, теперь же эти тенденции были подтверждены в рамках крупного популяционного исследования.

В журнале JANA опубликованы результаты популяционного исследования Finnish Public Sector, включившего 41 225 лиц старше 40 лет, исходно не страдавших от сердечно-сосудистых заболеваний. Включение и наблюдение участников производилось в период с 2000 по 2013 год. Гиполипидемическая и/или гипотензивная терапия были инициированы у 10% включенных лиц. Отслеживались такие маркеры модификации образа жизни, как индекс массы тела, физическая активность, курение и употребление алкоголя.

Как оказалось, у лиц, которым назначалась медикаментозная терапия, прирост индекса массы тела был на 19% больше, они меньше двигались, чем лица, которые не получали лекарств. Вероятность достичь критериев ожирения у принимающих лекарства была в 1,82 раза выше, вероятность попасть в страту физически неактивных лиц повышалась на 8%. С другой стороны, у этих же лиц в большей степени снижалось потребление алкоголя (на 1,85 г в неделю). Доля лиц с очень высоким потреблением алкоголя не различалась среди тех, кто принимал лекарства, и тех, кто терапии не получал. Вероятность того, что курильщик прекратит курить, в группе медикаментозной терапии была на 26% выше. Отдельно авторы проанализировали, не мог ли больший прирост ИМТ быть следствием того, что лица из группы медикаментозной терапии чаще бросали курить. Сравнив тех, кто бросил курить в каждой подгруппе, авторы пришли к выводу, что в группе медикаментозной терапии прирост ИМТ все равно оставался достоверно выше.

Таким образом, необходимо более пристально контролировать мероприятия по модификации образа жизни (в первую очередь контроль массы тела и физической активности) у пациентов, которым инициирована гиполипидемическая и/или гипотензивная терапия.

По материалам <https://www.ahajournals.org>

### Ирландские ученые разработали метод лечения аутоиммунных заболеваний

Ученые из дублинского Тринити-колледжа (TCD) выявили механизм влияния иммунных клеток на развитие таких серьезных заболеваний, как рассеянный склероз, артрит и псориаз. Об этом сообщила газета «Айриш таймс», назвав исследование «прорывным» в разработке эффективных методов лечения данных болезней.

От рассеянного склероза страдают более 2,3 млн человек в мире и около 9 тыс. жителей Ирландии, указывается в публикации. Это заболевание центральной нервной системы имеет общую природу с ревматоидным артритом, псориазом и многими десятками других аутоиммунных заболеваний. Ученые TCD экспериментальным образом убедились в том, что сбой в деятельности иммунитета начинается с секреции интерлейкина-17. Механизм работы иммунной системы с подобным функциональным нарушением был выявлен в ходе исследований мышей — носителей аутоиммунного энцефаломиелита. «Роль интерлейкина-17 опосредована — он запускает конвейер по производству иммунных клеток в лимфоузлах, которые затем поражают нервные клетки спинного и головного мозга», — пояснил профессор экспериментальной иммунологии TCD Кингстон Миллс. Ученый пояснил, что уже существующие препараты, позволяющие блокировать интерлейкин-17, имеют огромный потенциал и должны рассматриваться как «прорывное» направление в разработке целого класса новых лекарств. Подобное средство, способное эффективно лечить псориаз, уже прошло стадию лицензирования, уточнил Миллс.

По материалам: Информационное агентство ТАСС



# Оптимизация медикаментозной терапии воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы

**Нарушения микробиома играют ключевую роль не только в развитии воспалительных заболеваний женских половых органов, но и в формировании иммунного ответа. Антибиотикотерапия, наряду с уменьшением хронических форм и осложнений воспалительных заболеваний женских половых органов, подавляет гуморальное звено иммунной системы. Применение иммуномодуляторов способствует процессам репарации в клетках организма. Ключевые слова: микробиоценоз урогенитального тракта, антибиотикорезистентность, иммуностимуляторы, эндометриоз, Глутоксим.**

Несмотря на значительное количество научных исследований и внедрение в лечебную практику новых антибактериальных препаратов, частота воспалительных заболеваний женской половой системы, представляющих серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения, по-прежнему остается довольно высокой. Поэтому на прошедшем 14-15 февраля научно-практическом семинаре «Воспалительные процессы репродуктивной системы у женщин: причины и последствия» основными темами для обсуждения были пути повышения эффективности и оптимизации лечения воспалительных заболеваний женских половых органов.

Проблему антибиотикорезистентности в гинекологии и пути ее преодоления осветила в своем докладе **член Европейской ассоциации клинической фармакологии и фармакопей (ЕАСРТ) и Международного союза фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR), доктор медицинских наук, профессор Г.В. Зайченко.**

По мнению профессора, основными факторами, которые провоцируют рост уровня воспалительных заболеваний в гинекологии, являются инфекции, передающиеся половым путем, и ранние половые отношения, антибиотикорезистентность, связанная с бесконтрольным использованием системных антибиотиков, а также особенности интимной гигиены и злоупотребление эстетическими гинекологическими процедурами.

Докладчик подчеркнула, что работа иммунной системы женского организма зависит от уровня половых гормонов, фазы менструального цикла, половой активности и общего физиологического состояния женщины.

Антибиотики — это химиотерапевтические средства (природного или синтетического происхождения), обладающие способностью избирательно подавлять в организме возбудителей заболеваний. Под избирательным действием следует понимать активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина и отсутствие эффективности при вирусных инфекциях.

Критическим вопросом проведения антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях женской репродуктивной системы является частая (до 50%) необоснованность назначений. Лечение антибиотиками воспалительных заболеваний генитального тракта бывает успешным только в 33-75% случаев. Антибиотикорезистентность, нарушение микробиоценоза урогенитального тракта и прямое токсическое действие до сих пор остаются основными проблемами практической медицины при применении антибактериальной терапии. В рамках дилеммы положительного и отрицательного действия антибактериальных препаратов остро встает вопрос о поиске альтернативных

лекарственных средств, в частности гормональных и иммуотропных.

О роли микробиома в организме и результатах нерационального применения антибиотикотерапии рассказал в своем выступлении **член Европейского общества по детским инфекционным болезням (ESPID), доцент кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Ф.И. Лапий.**

Он отметил, что иммуностимуляторы, в частности, способны чрезмерно усиливать иммунный ответ, поэтому одними из побочных эффектов применения данных препаратов являются аутоиммунные реакции. В то время как иммуномодуляторы восстанавливают работу иммунной системы до физиологического уровня и позволяют откорректировать определенные звенья иммунитета.

Поскольку для эффективного применения иммуномодуляторов необходимо полностью понимать все особенности механизмов регуляции иммунного ответа, в последнее время особое значение приобретает изучение микробиома организма. Все больше исследований показывают, что нарушение соотношения микроорганизмов играет ведущую роль не только в возникновении воспалительных заболеваний женских половых органов, но и в формировании иммунного ответа, а также оказывает влияние на развитие иммунной системы плода.

Недавние испытания показали, что активация иммунной системы и вызванные микробиотой иммунные изменения начинаются еще в утробе матери, а не являются, как считалось ранее, результатом постнатальной микробной колонизации новорожденного. Данные результаты указывают на то, что материнская микробиота во время беременности влияет на становление иммунной функции на ранних этапах жизни ребенка. Становится понятным и тот факт, что материнская микробиота в сочетании с материнскими антителами необходима для подготовки плода к созданию сбалансированного симбиоза в более позднем возрасте. Но нерациональная антибиотикотерапия и нивелирование знаний о транзитных нарушениях женской микрофлоры могут привести к тому, что иммунная система женщины не будет иметь достаточной защиты и пула антител, чтобы противостоять патогенной микрофлоре.

Итак, с одной стороны, применение антибиотиков способствует снижению частоты возникновения хронических форм и осложнений воспалительных заболеваний женских половых органов, а с другой — способствует подавлению как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы, что проявляется

низким уровнем антител и нарушением местного иммунитета. Данные процессы способствуют росту случаев повторного инфицирования и развития дисбиоза. Поэтому, с накоплением знаний о молекулярных механизмах регуляции иммунной системы, на первый план выходят возможности применения альтернативных препаратов для профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов.

На сегодняшний день среди иммуномодуляторов синтетического происхождения (Глутоксим, аминоксидигидрофалазин-дион Na, инозин пранобекс, азоксимера бромид) иммуномодулирующее, дезинтоксикационное и противовоспалительное действие присуще только препарату Глутоксим (глутамил-цистеинил-глицин динатрия), который является первым и пока единственным представителем тиопептидов.

Как ранее отметила профессор Г.В. Зайченко, фармакологическое действие данного препарата обусловлено его способностью дифференцированно влиять на нормальные клетки (стимуляция пролиферации и дифференциации), а также на трансформированные (стимуляция их элиминации за счет индукции p53-зависимых и p53-независимых путей апоптоза). Глутоксим является синтетическим

аналогом эндогенного окисленного глутатиона, который способен инициировать окислительно-восстановительные (редокс) процессы образования дисульфидных связей в структуре поверхностно-клеточных молекул пептидной природы, особенно при хронической интоксикации.

Как известно, благодаря работе ферментов детоксикации происходит превращение токсичных для клетки продуктов в водорастворимые нетоксичные производные. Процесс детоксикации включает две последовательные фазы: ферменты первой фазы связывают ксенобиотики с образованием мутагенных промежуточных метаболитов, таких как супероксид-анион-радикал и ароматические углеводороды, которые под действием ферментов второй фазы превращаются в нетоксичные продукты и выводятся из организма. В настоящее время установлено, что ключевую роль во второй фазе детоксикации ксенобиотиков играют глутатион-S-трансферазы (GSTM) и N-ацетилтрансферазы (NAT), которые являются компонентами препарата Глутоксим. При применении Глутоксима за счет усиления глутатионовой системы внутриклеточного редокс-контроля повышается экспрессия ферментов II фазы детоксикации — глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-транс-

## ГЛУТОКСИМ

каталізатор детоксикації



**СКЛАД:** діюча речовина: 1 мл розчину містить глутоксиму (глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію) 10 мг або 30 мг; допоміжні речовини: натрію ацетат, кислота оцтова розведена, вода для ін'єкцій; основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або слабо забарвлена рідина без запаху або зі слабким запахом оцтової кислоти; **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:** імуностимулятори. Код АТХ L 03 X 15. **ФАРМАКОДИНАМІКА** Глутоксим виявляє імуностимулюючу, гемостимулюючу, токсикомодифікуючу, гепатопротекторну дію, принищує лікарську стійкість пухлинних клітин до антибіотиків антрациклінового ряду, алкілуючих засобів. Імуномодулююча дія препарату Глутоксим зумовлена рецептор-опосередкованим впливом на кальцій-залежні сигнальні шляхи макрофагів, гемостимулююча дія зумовлена рецептор-опосередкованим посиленням кістково-мозкового кровообігу. Для на клітин-попередники різних ліній формених елементів крові опосередкована функціонування MAP-1 інозині кістково-мозковій системі, призводить до підвищення стійкості гемостетичних клітин, що диференціюються, відносно їх чутливості до дії ендокринних факторів гемопоезу. Токсикомодифікуючий і гепатопротекторний ефект препарату зумовлений рецептор-опосередкованим посиленням експресії ферментів другої фази детоксикації ксенобіотиків, включаючи глутатионредуктази, глутатионпероксидази, глутатион-S-трансферази, глюкозо-6-фосфатгидрогенази, гемоксигенази-1. Глутоксим проявляє прями інгібуючу дію на активність фактора множинної лікарської стійкості пухлинних клітин — білок Р-глікопротеїну (Pgp), який визначає стійкість пухлинних клітин до дії засобів хіміотерапії. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Застосування препарату протипоказане у випадках виникнення індивідуальної гіперчутливості до компонентів препарату, при вагітності, у період лактації, до 18 років. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ.** Про випадки передозування не повідомлялось. **УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі не вище +25 °С. Термін придатності — 2 роки. Відпускається за рецептом. Виробник: АТ "ЛЕКХІМ-ХАРКІВ"

① Для получения более детальной информации, звоните: 0 800 500 1320 (пн.-пт. 9:00-18:00)

**zdravo**  
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕВТИКА

ПРОФЕСІЙНІ РІШЕННЯ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я

Продолжение на стр. 28.



# Оптимизация медикаментозной терапии воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы

Продолжение. Начало на стр. 27.

феразы, гемоксигеназы-1 и стимулируется инактивация свободных радикалов.

Вышеуказанные эффекты Глутоксима способствуют полноценной эпителизации шейки матки, повышают эффективность терапии заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, что позволяет снизить риск малигнизации и частоту рецидивов.

Производство препарата Глутоксим соответствует европейским требованиям GMP (Good Manufacturing Practice, Надежная производственная практика), его эффективность и безопасность подтверждены организацией FDA. Кроме того, Глутоксим одобрен для проведения III фазы клинических испытаний при онкозаболеваниях в США под кодовым названием NOV-02. На данный момент касательно применения Глутоксима как иммуномодулятора, который способен повышать функциональную активность нормальных клеток и вызывать апоптоз трансформированных, накоплена доказательная база в виде более чем 150 клинических исследований, в том числе и в контексте его применения при ведении ВИЧ-инфицированных пациенток. Как отметила докладчик Г.В. Зайченко, 58 из этих исследований были проведены с участием пациенток с отягощенным онкологическим анамнезом.

Научное обоснование применения препарата Глутоксим в комплексной терапии дисплазии шейки матки обусловлено следующими его эффектами:

- возможность повышать репаративные процессы в клетках организма;
- снижение риска рецидива (активирует регуляторные механизмы клеточного цикла и запускает апоптоз);
- снижение риска малигнизации через активацию рецепторов семейства

фактора некроза опухоли (TNF) и влияние на G-белки митохондриальных мембран;

- уменьшение развития резистентности опухолевых клеток к лекарственным средствам путем ингибирования выброса противоопухолевых веществ из клеток-мишеней;
- стимуляция ферментов второй фазы детоксикации.

Важным в области гинекологии остается тот факт, что процесс воспаления не устраняется антибактериальной терапией: бактериологическим методом врач может подтвердить эрадикацию возбудителя, но воспалительный процесс, как правило, продолжается. Поэтому в таких случаях применение препарата Глутоксим позволяет значительно сократить прием антибактериальных и противовоспалительных препаратов, которые имеют ряд побочных эффектов, поскольку благодаря его приему достигается необходимое воздействие на каскад запуска медиаторов воспаления и модуляция влияния на уровни цитокинов.

Таким образом, как отмечают гинекологи, именно влияние на механизм процесса воспаления может служить новым подходом к разработке препаратов не только для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов бактериальной природы, но и для хронических гормонально и генетически обусловленных заболеваний, развивающихся на фоне нарушения иммунного и эндокринного гомеостаза — например, эндометриоза.

О современных подходах к диагностике эндометриоза рассказал **член Европейского общества эндоскопических хирургов и Правления украинского общества хирургов, доктор медицинских наук, профессор О.И. Миминошвили.**

Профессор отметил, что эндометриоз встречается все чаще в гинекологической практике, в частности — экзогенитальный эндометриоз, который гораздо труднее поддается лечению. Наиболее часто он сопровождается поражением кишечника, ректосигмоидного угла, брюшины. Важно помнить, что специфическим симптомом экзогенитального эндометриоза, а именно при поражении ректосигмоидного угла, являются тенезмы, которые сопровождаются выделением слизи. Естественно, когда врач наблюдает кровотечение на пораженных участках, а болевой синдром связан с менструальным циклом, установить такой сложный диагноз, как экзогенитальный эндометриоз, достаточно просто. Но при абдоминальной форме эндометриоза, когда развивается спаечный процесс, происходит нарушение иннервации тонкого и толстого кишечника, боль в животе носит постоянный характер. При этом болевой синдром, возникающий при экстрагенитальном эндометриозе, не коррелирует с общим состоянием пациента. Также на сегодняшний день не существует лабораторных показателей, которые помогли бы определить развитие данной патологии.

Наиболее часто используются хирургические методы лечения, которые рекомендуются проводить во второй фазе менструального цикла. При этом, отметил профессор О.И. Миминошвили, любые радикальные методы лечения эндометриоза должны сочетаться с системной терапией, так как даже при использовании визуализационных методов диагностики нельзя предвидеть степень распространенности процесса.

В своем докладе **врач гинеколог-эндокринолог высшей категории, доктор медицинских наук Н.Ф. Захаренко** акцентировала

внимание присутствующих на том факте, что при эндометриозе редко наблюдается поражение в виде одного очага. Поэтому, даже после радикального вмешательства, пока женщина не вступила в период менопаузы, всегда существует риск рецидива заболевания. По этой причине такая большая роль отводится системной терапии.

Первая линия лечения эндометриоза включает: прогестины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), нестероидные противовоспалительные препараты и другие обезболивающие лекарственные средства. Согласно последнему протоколу, для гормональной терапии эндометриоза показано использование только прогестинов, так как в нескольких систематических обзорах была обнаружена связь между приемом КОК и манифестацией эндометриоза. Но для ремоделирования эндометрия необходимо максимально быстро воздействовать на рецепторы к прогестерону. С этой целью сейчас активно используется препарат Глутоксим, который значительно быстрее способствует достижению эффекта, и его действие как дезинтоксиканта позволяет избежать побочных эффектов комплексной медикаментозной терапии. На основании этих данных было проведено исследование, где показано повышение эффективности гормональной терапии с одновременным использованием препарата Глутоксим.

**Резюмируя итоги научно-практического семинара и учитывая успешный опыт применения Глутоксима гинекологами и онкологами, рассматривается вопрос о включении этого препарата в схему лечения эндометриоза, поскольку одним из механизмов его воздействия является модуляция сигнального пути, а также изменение уровня цитокинов. Ведь в настоящее время одним из направлений лечения эндометриоза является противовоспалительный контроль, позволяющий предотвратить комбинированное воздействие воспалительной реакции и гиперкоагуляции, свойственных для запущенных стадий эндометриоза.**

Подготовила **Екатерина Пашинская**

37

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Австралийские медики создали «радар» для сердца

Австралийские медики и инженеры разработали набор датчиков, позволяющих непрерывно измерять давление и многие другие важнейшие параметры работы сердечно-сосудистой системы, не мешая пациенту. О первых итогах их использования на практике сообщила пресс-служба Университета Монаша в Мельбурне (Австралия).

«Медики уже около века используют тонометры для измерения артериального давления. Кроме того, существуют более инвазивные методики, позволяющие наблюдать за давлением у критически больных пациентов постоянно. Имплантация подобных приборов вызывает дискомфорт, а также провоцирует инфекции», — рассказал Мехмет Юс, доцент Университета Монаша.

По статистике ВОЗ, болезни сердца и сосудов, в том числе инфаркты, инсульты и хроническая сердечная недостаточность, пока остаются одной из главных причин смерти на глобальном уровне. Каждый год от них умирают около 17 млн человек, причем у большинства подобные проблемы возникают из-за гипертонии.

Юс и его коллеги нашли удобную и безопасную замену тонометрам, объединив три различных прибора, способных следить за активностью сердца при прикреплении к коже. В их число вошел обычный портативный электрокардиограф, а также два относительно необычных датчика, детектор инфракрасного излучения и аналог радара, применяемого в системах противовоздушной обороны. Работу этой системы ученые проверили на 44 добровольцах среднего возраста, согласившихся несколько часов носить первые экспериментальные прототипы подобных приборов для непрерывного замера давления. Для проверки точности их работы медики попросили часть добровольцев периодически делать интенсивные упражнения, а других — постоянно находиться в состоянии покоя. Последующие замеры показали, что новый прибор хорошо справлялся с поставленной задачей. При этом, подчеркивают исследователи, их система могла непрерывно измерять давление, не мешая добровольцам крутить педали велотренажера, что невозможно сделать в случае с классическими тонометрами.

Внедрение в медицинскую практику таких приборов не только облегчит жизнь пациентам, но и даст ученым новые возможности для изучения болезней сердечно-сосудистой системы.

По материалам Информационное агентство ТАСС

### Симптомы со стороны ЖКТ связали с худшими исходами COVID-19

Появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19 сопутствовало более тяжелому течению заболевания и плохому прогнозу у выборки пациентов из провинции Хубэй. Это выяснили китайские исследователи, опубликовавшие статью в American Journal of Gastroenterology.

В анализ включили 204 пациента с COVID-19, которые поступили в три больницы китайской провинции Хубэй с 18 января по 28 февраля. Главной жалобой 48,5% из них были симптомы со стороны ЖКТ. У таких пациентов период с момента начала симптомов и до поступления в стационар оказался значительно дольше по сравнению с остальными (9,0 против 7,3 дня).

Самыми частыми симптомами со стороны пищеварительного тракта были потеря аппетита (у 83,8% пациентов с симптомами со стороны ЖКТ), диарея (29,3%), рвота (0,8%), и боль в области живота (0,4%). У семи пациентов с такими проявлениями полностью отсутствовали респираторные симптомы.

Ученые также выяснили, что вышеуказанные симптомы становились более выраженными по мере прогрессирования заболевания. Доля выздоровевших и выписавшихся оказалась больше среди тех, кто поступил без симптомов со стороны ЖКТ (60,0% против 34,3%). Лабораторный анализ не показал каких-либо значимых поражений печени у обеих групп пациентов.

По мнению авторов статьи, полученная статистика указывает на необходимость в контексте эпидемии COVID-19 обращать особое внимание на пациентов с симптомами со стороны пищеварительного тракта даже в отсутствие респираторных.

По материалам <https://medvestnik.ru>



R. Eastell, Велика Британія; C.J. Rosen, D.M. Black, A.M. Cheung, M.H. Murad, D. Shoback, США

# Фармакологічне лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі\*

Керівництво з клінічної практики Європейського ендокринологічного товариства

Процес розробки рекомендацій Європейським ендокринологічним товариством (далі – Товариство) об’єднує елементи структури GRADE [167], які вважаються придатними для рідкісних ендокринних захворювань, у разі коли наукові дані обмежені або відсутні. Товариство застосовує кроки в рамках GRADE для дослідження актуальних питань ендокринологічних захворювань (таблиця). У цих випадках GRADE надає методологічний і статистичний аналіз, який забезпечує надійні рекомендації, що класифікуються з використанням якості доказів і сили рекомендацій (Guyatt et al.) [168].

Якщо докази вкрай обмежені і/або систематично не аналізуються, Товариство надає рекомендації, засновані на експертній оцінці обмежених даних. Цей процес менш систематичний, ніж методологічна основа GRADE; проте ці рекомендації також чітко класифіковані за системою GRADE.

### 1. Рекомендації

1.1. Ми рекомендуємо за допомогою фармакологічної терапії лікувати жінок у постменопаузі – через високий ризик переломів або тих, хто нещодавно переніс перелом, оскільки переваги перевищують ризики. (1/++++)

### Доказовість

Метою застосування фармакологічної терапії в лікуванні низької мінеральної щільності кісток (МЩК) або остеопорозу в жінок у постменопаузі є зниження ризику великих остеопорозних переломів. Для оцінки лікування остеопорозу зазвичай використовували Т-критерій і систему FRAX для розрахунку ризику переломів поперекового відділу хребта, загального стегна та шийки стегна. Фармакологічне лікування має розпочатися негайно в пацієнтів із недавніми переломами, щоб запобігти їх більшій кількості. Беручи до уваги результати дослідження Horizon [34], ми запропонували почати терапію через  $\geq 2$  тиж після перелому стегна.

### 2. Бісфосфонати

2.1. У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів рекомендують початкове лікування бісфосфонатами (алендронатом, ризедронатом,

золендроновією кислотою або ібандронатом), щоб знизити ризик переломів. (1/++++)

**Примітка.** Ібандронат не рекомендується для зниження ризику переломів хребців та стегон.

2.2. У жінок у постменопаузі з остеопорозом, які приймають бісфосфонати, рекомендують переглянути ризик переломів через 3-5 років. У жінок, в яких залишається високий ризик переломів, треба продовжити терапію, тоді як у пацієток із низьким або середнім ризиком необхідно розглянути доцільність «бісфосфонатних канікул». (1/++)

**Примітка.** Бісфосфонатні канікули – тимчасове припинення прийому бісфосфонатів на термін до 5 років. Цей термін може бути довшим залежно від МЩК та клінічних обставин окремих пацієнтів. У рандомізованих дослідженнях отримано більш вагомі докази щодо користі бісфосфонатних канікул для алендронату та золендроновієї кислоти.

### Доказовість

Лікування бісфосфонатами до 5 років

Три пероральні бісфосфонати доступні на міжнародному фармацевтичному ринку: алендронат (щотижня), ібандронат (щомісяця) і ризедронат (щотижня або щомісяця). Крім того, є два препарати для внутрішньовенного введення: золендроніова кислота, яку вводять щорічно, та ібандронат, який вводять щоквартально.

У ході метааналізу ефективності алендронату проти плацебо (рис. 1) було продемонстровано зниження ризику переломів хребта на 44%, стегна – на 40%, хребців – на 17%. Метааналіз порівняння ризедронату із плацебо – на 36, 26 і 20% відповідно; золендроновієї кислоти з плацебо – на 56, 42 та 18% відповідно.

Лікування бісфосфонатами понад 5 років

Бісфосфонати відрізняються від інших методів лікування остеопорозу тим, що їхня позитивна дія зберігається протягом декількох років після припинення лікування. Було проведено два рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження: у першому вивчалась ефективність алендронату (1099 жінок; 10 років проти 5), у другому – золендроновієї кислоти (1233 жінки, 6 років

проти 3). У пацієток, які продовжували лікування бісфосфонатами, ризик переломів хребців значно знизився, але вираженого зниження переломів хребців або стегон зазначено не було.

### Бісфосфонатні канікули

Ризик виникнення остеонекрозу щелепи (ОНЩ) та атипових переломів стегнової кістки (АПСК), особливо на фоні тривалого застосування бісфосфонатів (>5 років), викликав стурбованість щодо визначення курсу лікування. Цільова група Американського товариства з досліджень кісток і мінералів (ASBMR) із приводу довгострокового лікування за допомогою бісфосфонатів зазначила, що в пацієнтів із низьким ризиком переломів ризик ОНЩ може бути зменшений шляхом тимчасових канікул після 5 років прийому пероральних бісфосфонатів і після 3 років внутрішньовенного введення бісфосфонатів [40]. Результати двох вищезгаданих довгострокових рандомізованих досліджень ефективності алендронату і золендроновієї кислоти дають можливість припустити, що після припинення будь-якого із цих методів лікування зростання МЩК зберігається, але повільно втрачається протягом 3-5 років.

Важливе припущення щодо значення бісфосфонатних канікул полягає в тому, що ризик ОНЩ буде знижений. Одне велике обсерваційне дослідження продемонструвало, що ОНЩ зменшується на >80% через 3 роки після припинення прийому бісфосфонатів [42].

Цільова група ASBMR передбачає, що пацієнтам із низьким і середнім ризиком переломів доцільно почати бісфосфонатні канікули, тоді як особам із високим ризиком слід продовжити прийом бісфосфонатів або перейти на іншу терапію (рисунк) [40].

Значуще зниження МЩК може призвести до повторної ініціації терапії остеопорозу, залежно від ризику переломів у пацієнта до завершення 5-річних максимальних канікул.

Зверніть увагу, що в цьому алгоритмі дослідники вважали, що визначення ризику переломів включатиме вимірювання МЩК поперекового відділу хребта, стегна, введення загального значення МЩК стегна або шийки стегна в інструмент FRAX (інструмент оцінки ризику руйнування). При використанні

алгоритму FRAX визначають наступні категорії ризику: «низький ризик» – включає відсутність попередніх переломів стегна чи хребта, Т-критерій МЩК на стегні й хребті вище -1,0, 10-річний ризик перелому стегна <3% і 10-річний ризик серйозних остеопоротичних переломів <20%; «помірний ризик» – включає відсутність попередніх переломів стегна чи хребта, Т-критерій МЩК на стегні й хребті вище -2,5, або 10-річний ризик перелому стегна <3%, або ризик серйозних остеопоротичних переломів <20%; «високий ризик» – включає попередній перелом хребта чи тазостегнового суглоба, або Т-критерій МЩК на тазостегновому суглобі чи хребті  $\leq -2,5$ , або 10-річний ризик перелому стегна  $\geq 3\%$ , або ризик серйозного ризику остеопоротичних переломів  $\geq 20\%$ ; «дуже високий ризик» – включає множинні переломи хребта і Т-критерій МЩК на стегні чи хребті  $\leq -2,5$ .

Хоча є дані про те, що більш низька доза алендронату (5 мг/добу) після 5 років прийому його повної дози так само ефективна для підтримання МЩК і рівнів мінералізації кісток (РМК), як і повна доза (10 мг/добу) [36], достовірно невідомо, чи зменшує ризик розвитку АПСК зниження дози. Подальше вивчення цього питання допоможе встановити, чи здатне зниження дози через 5 років стати альтернативою бісфосфонатним канікулам.

### Корисно чи ні?

Перші проблеми щодо прийому пероральних бісфосфонатів були пов’язані з подразненням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Однак на практиці ці побічні ефекти можуть бути зведені до мінімуму завдяки ретельному дотриманню правильних процедур дозування навіть у пацієнтів із захворюваннями стравоходу [12, 44]. При внутрішньовенному введенні золендроновієї кислоти часто (приблизно в 1 із 4 пацієнтів) спостерігається реакція гострої фази (симптоми грипу, наприклад: гіпертермія та біль у м’язах), зазвичай – тільки після першої інфузії, і триває від 1 до 7 днів. Частота й тяжкість можуть бути знижені попереднім прийомом таких препаратів, як ацетамінофен або ібупрофен. Через ризик розвитку ниркової токсичності бісфосфонати показані лише в пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >30 мл/хв для ризедронату й ібандронату і >35 мл/хв для алендронату й золендроновієї кислоти [45]. Метааналіз впливу лікування бісфосфонатами на фібриляцію передсердь продемонстрував, що дещо збільшувати ризик може золендроніова кислота, але не інші бісфосфонати [46].

У 2003 р. вперше було описано два випадки ОНЩ та АПСК у жінок, які приймали бісфосфонати [47]. Але, незважаючи на проведені епідеміологічні дослідження [48], переваги

| Таблиця. Класифікація рекомендацій                |                                                                                    |                                                                                                                            |                                                                                                                               |                                                                                                                         |                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кваліфікація рекомендацій                         |                                                                                    | Висока                                                                                                                     | Помірна                                                                                                                       | Низька                                                                                                                  | Дуже низька                                                                                                           |
| Опис рандомізованого клінічного дослідження (РКД) |                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Добре виконане РКД</li><li>• Дуже вагомі докази неупереджених досліджень</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• РКД із деякими обмеженнями</li><li>• Вагомі докази неупереджених досліджень</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• РКД із серйозними недоліками</li><li>• Декілька доказів із досліджень</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Несистематичні клінічні спостереження</li><li>• Дуже непрямі докази</li></ul> |
| Доказовість рекомендацій                          | Сильні (1):<br>«Ми рекомендуємо...»<br>Переваги явно перевищують шкоду або навпаки | 1/++++                                                                                                                     | 1/+++                                                                                                                         | 1/++                                                                                                                    | 1/+                                                                                                                   |
|                                                   | Умовні (2):<br>«Ми пропонуємо...»<br>Переваги поруч зі шкодою                      | 2/++++                                                                                                                     | 2/+++                                                                                                                         | 2/++                                                                                                                    | 2/+                                                                                                                   |

\* Газета «Здоров’я України», Тематичний номер «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади», 2020, №1.



R. Eastell, Велика Британія; C.J. Rosen, D.M. Black, A.M. Cheung, M.H. Murad, D. Shoback, США

# Фармакологічне лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі

Керівництво з клінічної практики Європейського ендокринологічного товариства

Продовження. Початок на стор. 29.

терапії бісфосфонатами протягом 5 років значно перевищують будь-які ризики АПСК у жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів [79].

## 3. Деносумаб

3.1. У жінок у постменопаузі з остеопорозом, схильних до високого ризику остеопоротичних переломів, ми рекомендуємо використовувати деносумаб як альтернативне початкове лікування. (1/++++)

**Примітка.** Рекомендована доза – 60 мг підшкірно кожні 6 місяців. Ефекти деносумаба на ремоделювання кістки відображені в РМК та змінюються через 6 міс, якщо препарат приймають не за графіком. Таким чином, із цим засобом не рекомендується проводити «канікули» або переривання лікування.

3.2. У жінок у постменопаузі з остеопорозом, які приймають деносумаб, ми пропонуємо переглядати ризик перелому через 5-10 років; жінкам зі збереженим високим ризиком переломів слід або продовжити прийом деносумабу, або вдатися до інших методів лікування остеопорозу. (2/+)

3.3. У жінок у постменопаузі з остеопорозом, яким призначено деносумаб, не рекомендується ані відкладати, ані припиняти його прийом без подальшого антирезорбційного лікування (наприклад, бісфосфонати, гормональна терапія (ГТ) або селективний модулятор рецептора естрогену) чи іншої терапії для запобігання порушенням у кістковому обміні й зменшенню ризику швидкої втрати МЩК та підвищеному ризику переломів.

## Доказовість

У процесі метааналізу, в якому порівнювали деносумаб із плацебо (рисунок), було зазначено зниження ризику переломів хребта на 68%, зниження переломів стегна на 39% і ризику переломів хребців на 19% [12].

Одним із обмежень у використанні деносумабу є ризик гіпокальціємії через супутні захворювання, такі як мальабсорбція або хронічна хвороба нирок. На відміну від бісфосфонатів деносумаб може призначатися пацієнтам із ХХН і пацієнтам зі ШКФ  $\leq 35$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але з обережністю, оскільки препарат швидко і значуще знижує кістковий обмін та блокує мобілізацію кальцію з кістки для захисту від гіпокальціємії [53, 54]. Тому всім пацієнтам, схильним до гіпокальціємії та порушень мінерального балансу, протягом 14 днів після введення деносумабу рекомендовано проводити клінічний моніторинг рівнів кальцію, магнію та фосфору в сироватці (зведені дані характеристики продукту (SmPC) Європейської агенції з лікарських засобів [55]). У подальших рекомендаціях SmPC наголошується на важливості виявлення пацієнтів із ризиком розвитку гіпокальціємії та усунення цього ризику шляхом забезпечення адекватного споживання кальцію й вітаміну D до початку терапії. Рівні кальцію в сироватці крові можна перевіряти перед кожною дозою деносумабу.

Небажані реакції, оцінені в III фазі дослідження FREEDOM, включали інфекції, запальні захворювання

та злоякісні пухлини, а також ОНШ, АПСК і гіпокальціємію [56]. Частота розвитку інфекцій шкіри, шлунково-кишкового, сечового тракту, серця, вуха була вищою у групі деносумабу проти групи плацебо, але відмінності були статистично не значущими [60].

У дослідженні задоволеності терапією, прихильності до деносумабу (DAPS) повідомлялося, що незалежно від послідовності лікування протягом 24 міс (алендронат упродовж 12 міс, а потім деносумаб протягом 12 міс або навпаки) учасники дослідження найчастіше обирали для подальшого лікування деносумаб, ніж алендронат (визначено на основі анкет) [69, 70].

**Примітка.** Ін'єкції деносумабу необхідно робити кожні 6 ( $\pm 1$ ) місяців. Якщо інтервали між дозами триваліші, ефект препарату слабшає, і швидкість резорбції кістки швидко зростає [62, 63].

## 4. Терипаратид і абалопаратид (гормон паращитоподібної залози (ПТГ) і аналог білка, гормону паращитоподібної залози)

4.1. У жінок у постменопаузі з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів, наприклад із тяжкими або множинними переломами хребців, ми рекомендуємо лікування терипаратидом або абалопаратидом до 2 років для зменшення хребцевих та нехребцевих переломів. (1/++++)

4.2. У жінок у постменопаузі з остеопорозом, які пройшли курс лікування терипаратидом або абалопаратидом, ми рекомендуємо застосування

антирезорбційної терапії ОП для підтримки збільшення щільності кістки. (1/+++)

## Доказовість

Анаболічні агенти збільшують МЩК завдяки утворенню кісткової тканини при періодичному їх введенні (тобто щодня). Сьогодні є два ліцензованих пептиди, які вважаються анаболічними для кістки: ПТГ [1-34] (теріпаратид) і аналог білка, зв'язаного із ПТГ (абалопаратид). Метааналіз порівняння терипаратиду з плацебо (рисунок) продемонстрував зниження ризику переломів хребта і переломів хребців на 74 і 39% відповідно [12]. У дослідженні VERO (лікування переломів хребта в жінок з остеопорозом) у пацієнтів із дуже високим ризиком переломів терипаратид зменшував хребетні та клінічні переломи порівняно з ризедронатом [72].

Побічні ефекти застосування терипаратиду (20 мг) порівняно із плацебо включали більш часті запаморочення й судоми в ногах [73], а небажаними явищами на фоні прийому абалопаратиду, які призвели до припинення дослідження, були нудота, постуральна гіпотензія, запаморочення, головний біль і серцебиття [74]. Також у ході метааналізу показано, що терипаратид і абалопаратид несуттєво підвищують уміст кальцію в сироватці крові та можуть призвести до гіперкальціємії. Тому рекомендується оцінювати рівень кальцію в сироватці крові перед його використанням, щоб жоден з агентів не застосовувався в пацієнтів із підвищеним рівнем кальцію в сироватці.

Дослідження антирезорбційних препаратів, які призначають після скасування анаболічних, показали, що перші здатні зберігати й, можливо, навіть трохи підсилювати їхні анаболічні ефекти [74, 75, 77-79]. Оскільки переваги анаболічної терапії швидко втрачаються після припинення лікування, більшість клінічних настанов рекомендують призначати після курсу терипаратиду або абалопаратиду (до 2 років) бісфосфонати, ралоксифен, деносумаб або менопаузальну ГТ.

Терипаратид і абалопаратид – єдині анаболічні агенти, схвалені сьогодні для лікування остеопорозу. Інші анаболічні агенти (наприклад, ромосозумаб) пройшли або проходять випробування і можуть бути доступні в майбутньому.

Лікування цими препаратами потребує щоденної ін'єкції, але цього не завжди вдається дотримуватися: через або небажання деяких пацієнтів, або неможливість чи складність дотримання такого режиму.

## 5. Селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM)

5.1. У жінок у постменопаузі з остеопорозом із високим ризиком переломів і нижченаведеними характеристиками рекомендують застосовувати ралоксифен або базедоксифен для зниження ризику переломів хребців. (1/++++)

**Характеристики пацієнта.** З низьким ризиком тромбозу глибоких вен (ТГВ) і ті, яким не підходять бісфосфонати або деносумаб, або з високим ризиком раку молочної залози (РМЗ).

## Доказовість

Метааналіз, у ході якого порівнювали ралоксифен із плацебо (рисунок), показав зниження ризику переломів хребта на 40%, але водночас відсутність

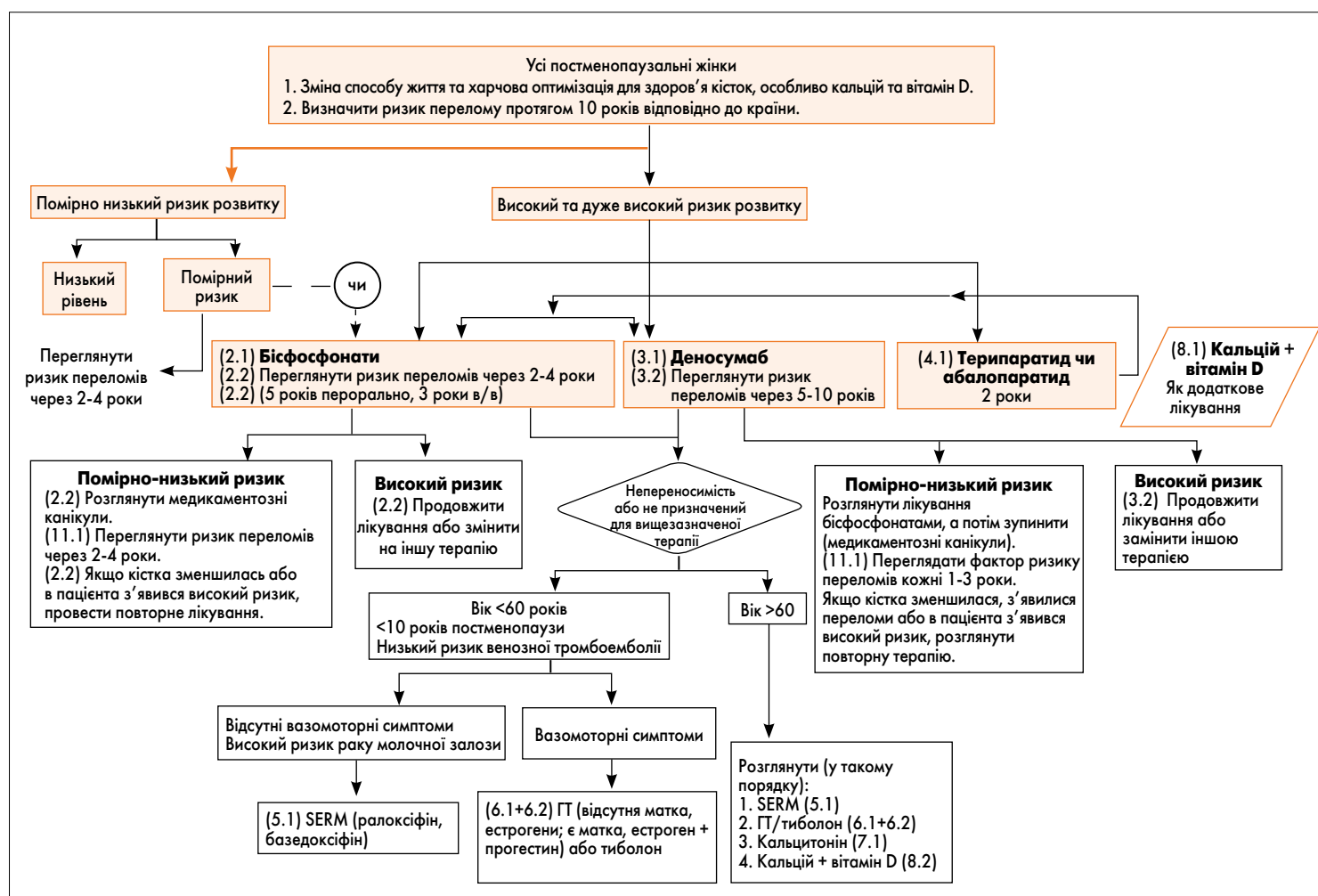


Рис. Алгоритм лікування постменопаузального остеопорозу



істотного впливу на зниження ризику переломів тазостегнового суглоба чи хребців [12]. Кілька побічних ефектів, зокрема венозна тромбоемболія, приливи та судоми ніг, обмежують використання цих препаратів [83].

## 6. Менопаузальна ГТ і тиболон

6.1. У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів та нижченаведеними характеристиками пропонують менопаузальну ГТ, в якій естроген використовується тільки в жінок із гістеректомією, для запобігання всім типам переломів. (2/+++)

**Характеристики пацієнта.** Вік — <60 років або <10 років після менопаузи; з низьким ризиком ТГВ; яким не підходить лікування бісфосфонатами або деносуабомаб; із настирливими вазомоторними симптомами; з додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без попереднього інфаркту міокарда (ІМ) або інсульту; без РМЗ; згодний пройти менопаузальну ГТ.

6.2. У жінок у постменопаузі з остеопорозом із високим ризиком переломів та нижченаведеними характеристиками ми пропонуємо тиболон для запобігання хребцевим та нехребцевим переломам. (2/+++)

**Характеристики пацієнта.** Вік — <60 років або <10 років після менопаузи; з низьким ризиком ТГВ; ті, яким не підходять бісфосфонати або деносуабомаб; із настирливими вазомоторними симптомами; із додатковими клімактеричними симптомами; без протипоказань; без попереднього ІМ, або інсульту, або високого ризику серцево-судинних захворювань; без РМЗ; згодний приймати тиболон.

## Доказовість

Метааналіз, в якому порівнювали менопаузальну ГТ (естроген із прогестагеном або без нього) із плацебо (рисунок), продемонстрував зниження ризику: переломів хребта — на 34%, переломів стегна — на 29% і переломів хребців — на 21% [12].

Кілька потенційних побічних ефектів, включаючи венозну тромбоемболію, інсульт, ІМ, рак (молочної залози, ендометрія, яєчника), деменцію, хворобу жовчного міхура і нетримання сечі, обмежують застосування цієї терапії [98].

Метааналіз, в якому порівнювали тиболон із плацебо (рисунок), показав зниження ризику переломів хребта на 44%, відсутність значного впливу на зниження ризику переломів стегна і зниження ризику переломів хребців на 27% [12]. Кілька побічних ефектів, зокрема інсульт, виділення з піхви і кровотеча, обмежують використання цього препарату.

Комітет Європейського товариства ендокринологів не віддає перевагу естрогену і тиболону; численні дані щодо ГТ засновані на показаннях пацієнток із низьким ризиком переломів, тоді як дані щодо тиболону — пацієнток із високим ризиком. Переваги та ризики естрогену й тиболону необхідно оцінювати окремо для кожного конкретного випадку [102]. Співвідношення ризиків та користі відрізняється в різних жінок залежно від їх потреб у лікуванні. Якщо менопаузальна ГТ здійснюється на фоні остеопорозу і її припиняють, необхідно застосовувати альтернативні методи лікування остеопорозу.

## 7. Кальцитонін

7.1. У постменопаузі пацієнткам із високим ризиком перелому на фоні остеопорозу пропонують призначати назальний спрей кальцитонін, але лише тим, хто не переносить ралоксифен, бісфосфонати, естрогени, деносуабомаб, тиболон, абалопаратид або терипаратид, або тим, для кого ці методи лікування не вважаються придатними. (2 /+)

Випробування з кальцитоніном для назального спрею ніколи не спричиняли зниження ризику переломів; проте дослідження «Запобігання рецидивам остеопоротичних переломів» (PROOF) показало ефективність зниження перелому хребця (при дозі 200 МО, але не 100 або 400 МО кальцитоніну для назального спрею на день) [104].

Нещодавні дослідження змусили засумніватися в безпеці довгострокового прийому кальцитоніну у вигляді назального спрею через підвищений ризик (перехресні та когортні дослідження, метааналіз) раку передміхурової залози, печінки та інших злоякісних новоутворень, хоча патофізіологічна теорія невідома [106, 107].

## 8. Кальцій та вітамін D

8.1. У жінок у постменопаузі з низьким МЩК і високим ризиком переломів на фоні остеопорозу пропонують використовувати кальцій та вітамін D як доповнення до терапії остеопорозу. (2/++)

8.2. У жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів на фоні остеопорозу, які не переносять бісфосфонати, естрогени, селективні модулятори рецепторів естрогену, деносуабомаб, тиболон, терипаратид і абалопаратид, рекомендують щоденний прийом добавки кальцію та вітаміну D для запобігання переломам стегна. (1/+++)

Усі жінки в постменопаузі з підтвердженим діагнозом остеопорозу мають проходити скринінг 25-гідроксिवітаміну D у сироватці. Перевага полягає в тому, що адекватний рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці в жінок з остеопорозом має становити  $\geq 20$  нг/мл (50 нмоль/л), як зазначено в європейських довідниках, хоча в рекомендаціях Товариства зазначено поріг у 30 нг/мл (75 нмоль/л), який часто можна спостерігати на фоні прийому вітаміну D1000 МО на день.

## 9. Підхід до лікування або вибір із затверджених методів терапії

Метою лікування є зменшення переломів, зумовлених остеопорозом. Таким чином, загальний підхід полягає в рекомендаціях із підтримки здоров'я кісток. До них належать: адекватне споживання кальцію та вітаміну D, вправи на стійкість і рівновагу, відмова від куріння, обмежене вживання алкоголю, відмова від наркотиків та оптимізація супутніх станів, які можуть спровокувати ушкодження кісток у всіх жінок у постменопаузі. Пацієнтам із високим ризиком переломів рекомендується лікування препаратами, погодженими для застосування за такими показаннями. Особам із низьким і середнім ризиком переломів рекомендують дотримуватися специфічних для тієї чи іншої країни рекомендацій із лікування, оскільки ризики переломів, значущість та вартість лікування варіюють залежно від рівня доходів.

У клінічній практиці виникнення одного перелому на фоні ефективної терапії у прихильного до лікування пацієнта підвищить доцільність зміни терапії. У таких випадках ми пропонуємо перейти на один із альтернативних методів лікування, які було згадано вище.

Алгоритм, запропонований на рисунку, може застосовуватися до окремої жінки в постменопаузі при розгляді терапії остеопорозу. Ми розглядали жінок із високим ризиком переломів із попереднім переломом хребта або тазостегнового суглоба, або Т-критерій МЩК  $\leq -2,5$  на стегні чи хребті, або 10-річний ризик перелому стегна  $\geq 3\%$  на рік, або ризик значного остеопоротичного перелому  $\geq 20\%$ .

## 10. Оптимальна тривалість лікування і канікули медикаментозного лікування

Є достатньо доказів щодо мінімального ризику лікування від 3 до 5 років за допомогою вищезгаданих методів. Однак побоювання із приводу АПСК і ОНЩ зумовили перегляд оптимальної тривалості терапії.

## Вплив припинення небісфосфонатної терапії

Є дані, які демонструють, що ефекти всіх небісфосфонатних терапій (деносуабомаб, абалопаратид, терипаратид, селективний модулятор рецепторів естрогену, ГТ, тиболон і кальцитонін) зникають із припиненням терапії. Тобто приріст МЩК, який спостерігався протягом лікування цими речовинами, у разі припинення терапії швидко втрачається. Припинення прийому деносуабомабу асоційовано зі зменшенням МЩК на 6,6% у поперековому відділі хребта і на 5,3% — у загальному тазостегновому суглобі протягом перших 12 міс після припинення лікування [126, 127]. Фактично є дані, які дозволяють припустити, що припинення застосування деносуабомабу, потужної антирезорбційної терапії може призвести до збільшення переломів хребців [128-131]. Кілька досліджень продемонстрували, що використання алендронату після анаболічного лікування збереже й, можливо, збільшить приріст МЩК [36, 136], і тому після анаболічної терапії зазвичай призначається алендронат.

## Остеонекроз щелепи

ОНЩ — це незагоєна рана на слизовій оболонці порожнини рота з оголеною кісткою, яка триває >8 тиж і зазвичай пов'язана з інвазивною стоматологічною процедурою, такою як видалення зуба або імплантація, але також може виникати *de novo* [47]. Міжнародна цільова група з ОНЩ повідомила про асоціацію терапії бісфосфонатами й ОНЩ; абсолютний ризик ОНЩ у пацієнтів із ОП варіював від 1 з 10 тис. до 1 зі 100 тис. (або від 0,001 до 0,01%) [137]. Більш високі дози і більш часте використання бісфосфонатів і деносуабомабу були пов'язані з більш високим ризиком ОНЩ у разі онкопатології [138], але в цих пацієнтів є інші фактори ризику, такі як хіміо- і променева терапія. На сьогодні Американська стоматологічна асоціація не рекомендує зупиняти терапію бісфосфонатами для здійснення стоматологічних процедур; проте, якщо видалення або імплантація зуба

заплановані або тривають, початок сильної антирезорбційної терапії може бути відкладено до загоєння місця ушкодження [141]. І навпаки, Американська асоціація оральних і щелепно-лицевих хірургів рекомендує 2-місячні канікули для тих, хто понад 4 роки приймав бісфосфонати [140]. Рутинна стоматологічна допомога також важлива для профілактики ОНЩ у пацієнтів, які отримують потужну антирезорбційну терапію (142, 143).

Консервативне лікування, таке як антибактеріальне полоскання рота, рекомендується як початкова терапія при ОНЩ від 0 до 2-ї стадії, тоді як хірургічне лікування й резекція — для 3-ї стадії ОНЩ [140]. Хоча й були повідомлення про випадки використання терипаратиду, а також інших методів терапії в успішному лікуванні ОНЩ, щоб установити ефективність і достовірність, необхідно провести додаткові контрольовані дослідження [140].

## Атипові переломи стегна

АПСК — це стресові переломи стегнової кістки, які розвиваються за нормального або фізіологічного навантаження. Перші такі випадки зафіксовані приблизно у 2007 р. [144, 145]; тоді ж було озвучено думку про їх можливий зв'язок із використанням бісфосфонатів. Ці переломи мають специфічні рентгенологічні характеристики, які були формалізовані ASBMR у визначенні випадку захворювання [146, 147] на підставі рентгенографічних критеріїв і низької травми. АПСК були найбільш вивчені відносно використання бісфосфонатів, але були зазначені поряд із іншими ліками від остеопорозу, включаючи деносуабомаб, оданакатиб і ромосозумаб [48]. Пацієнти часто відчувають біль у стегні або в паху під час або після навантажень. Патогенез цих переломів незрозумілий, хоча висунуто низку гіпотез, де згадуються такі фактори, як форма стегна, генетичні та етнічні особливості [48].

## 11. Моніторинг

11.1. У жінок у постменопаузі з низьким МЩК і високим ризиком переломів, яких лікують від остеопорозу, запропоновано проводити моніторинг МЩК за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хребті й стегні кожні 1-3 роки для оцінки відповіді на лікування. (2 /+)

**Технічне зауваження.** Моніторинг РМК є альтернативним методом виявлення поганої відповіді на терапію або недотримання її.

Деякі експерти рекомендують вимірювати РМК до і через 3-6 міс після початку лікування [165]. Якщо зміна маркерів перевищує найменш значущу зміну (~40%), то однієї мети було досягнуто. Якщо маркери не змінюються, є кілька варіантів, які включають опитування пацієнта про прийом ліків, загальний стан, перевірку на наявність причин вторинного остеопорозу або зміну ліків чи шляху введення.

Eastell et al. Osteoporosis in Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab, May 2019, 104(5):1595-1622.  
doi: 10.1210/je.2019-00221.

Переклад з англ. Юлії Золотарьової







В.С. Свінціцький, д. мед. н., професор, О.В. Сумкіна, к. тех. н., О.П. Ренкас, А.В. Свінціцька, О.І. Бублієва, О.М. Мовчан,  
Національний інститут раку, м. Київ

## Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника

19 жовтня в Києві відбулася організована Всеукраїнською асоціацією гінекологічних онкологів міждисциплінарна конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної онкогінекології». Захід був присвячений одній із найбільш важливих проблем у галузі онкогінекології – раку яєчника. Спікерами заходу стали провідні члени Європейської асоціації гінекологічних онкологів, науковці з різних країн світу: Франції, Вірменії, Туреччини, Польщі та України.



Особливим гостем конференції став президент Європейської асоціації онкогінекологів (ESGO), професор Denis Querleu (м. Бордо, Франція), який у рамках заходу вперше відвідав Україну.

Рак яєчника (РЯ) є актуальною проблемою онкогінекології, що зумовлено не своєчасною діагностикою, агресивним клінічним перебігом, низькою частотою проведення радикального лікування, високою частотою розвитку рецидивів, стабільно високою смертністю.

Основною причиною летальності при РЯ є рецидиви захворювання з розвитком пухлинної інтоксикації та порушенням функцій життєво важливих органів. Проте тактика лікування пацієнток із рецидивами остаточно не визначена через відсутність єдиних стандартів для схем хіміотерапії 2-ї та 3-ї ліній, чітких показань для

проведення повторних циторедуктивних операцій.

Сучасні масштабні рандомізовані дослідження зробили певний внесок у вирішення цієї проблеми: удосконалюється хірургічна техніка, досліджуються оптимальні режими комбінованої хіміотерапії для лікування цієї когорти пацієнток. Водночас роль і послідовність використання цих методів як при лікуванні первинних хворих на РЯ, так і з його рецидивом дотепер залишаються невизначеними.

Триває дискусія щодо ролі хірургічного втручання в лікуванні хворих із початковими та занедбаними формами РЯ. У значної кількості таких пацієнток технічно складно виконати оптимальну циторедуктивну операцію, а частота її проведення коливається в межах 10-85% залежно від поширеності пухлинного процесу.

Багато авторів ставлять під сумнів необхідність виконання таких операцій, вважаючи, що ефективність лікування хворих на РЯ залежить від хіміотерапії. Однак можливості хірургічного методу як основного методу лікування пацієнток з РЯ, особливо жінок репродуктивного віку, далеко не вичерпані.

Президент Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів, завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Валентин Свінціцький (м. Київ, Україна) презентував дані, які відображають загальний стан проблеми захворюваності на РЯ.

За даними Національного канцерреєстру, РЯ посідає шосте місце серед усіх основних нозологічних форм злоякісних

новоутворень у населення України. Аналіз епідеміологічних даних щодо РЯ в Україні за 2000-2017 рр. показав, що ця патологія стабільно входить до першої десятки найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок, складаючи близько 5% у структурі загальної захворюваності та 6,5% у структурі смертності, а також до першої п'ятірки причин захворюваності жінок репродуктивного (15-44) та працездатного (20-59) віку. На час виявлення РЯ більшість жінок (54%) перебувала у працездатному віці. У віковій структурі померлих від РЯ превалювали жінки пенсійного віку (58%). Дитяча (0-19) захворюваність становила близько 1%, смертність – 0,2%. У 2017 р. за стандартизованим показником (світовий стандарт) загальний рівень захворюваності на РЯ склав 11,07‰, смертності – 5,3‰; пік захворюваності припадав на вік 55-74 роки (34,4-38,7‰), пік смертності – на вік 55-79 років (20,8-25,1‰).

За 2000-2017 рр. відбулося достовірне зростання захворюваності на злоякісні новоутворення яєчника на 8,2% і зниження смертності на 9,6%. Найбільш істотно зросла захворюваність жінок репродуктивного віку; зниження смертності відбулося лише у когорті жінок працездатного віку.

За роки спостереження на 6% зросла частка РЯ, виявленого на I стадії, і зменшилася частка виявленого на IV стадії; на 6% збільшилося охоплення хірургічним та хіміотерапевтичним методами лікування, при цьому майже припинено застосування опромінення; 20% хворих спеціальним лікуванням охоплені не були. Первинне лікування за радикальною програмою було проведено близько 90% пацієнток із РЯ I стадії, 75% – II стадії та 60% – III стадії. Рівень морфологічної верифікації РЯ становив близько 90%; за роки спостереження поліпшилася якість реєстрації гістологічного типу пухлин яєчника. Майже у 10% пацієнток із РЯ зафіксовано наявність інших злоякісних новоутворень, у тому числі у 4% – тяжкої нозологічної форми. На початку 2019 р. в Україні перебували на обліку 27 816 хворих на РЯ (144,9‰), із них 55,8% – понад 5 років.

За сучасними уявленнями, занедбані форми РЯ розглядаються як хронічний пухлинний процес. Стратегія лікування таких пацієнтів передбачає застосування хірургічного втручання та хіміотерапії.



В.С. Свінціцький

На клінічних випадках професор продемонстрував стандарти виконання циторедуктивних операцій у науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку.

Президент ESGO, професор Denis Querleu розпочав свою доповідь презентацією, що ілюструвала основні стандарти лікування РЯ на різних стадіях та при рецидиві захворювання. Особливу увагу у презентації було приділено пацієнткам із поширеним РЯ, з відображенням критеріїв відбору хворих для циторедуктивної операції та її обсягу. Було зазначено, що виживаність прямо пропорційно залежить від об'єму залишкової пухлини.

Професор Denis Querleu підкреслив важливість ролі парааортальної лімфодиссекції, яка є одним із основних етапів хірургічного лікування РЯ. Він продемонстрував на прикладі власноруч виконаних оперативних втручань методику лапароскопічної ретроперитонеальної парааортальної лімфодиссекції, що викликало велику зацікавленість у багатьох присутніх.

Denis Querleu в одній зі своїх доповідей зупинився на такій важливій для кожного хірурга темі, як інтраопераційні ускладнення. На прикладах із власної практики професор продемонстрував, як можна уникнути або зарадити проблемі, що виникла під час операції.

Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, кандидат медичних наук Сергій Неспрядько (м. Київ, Україна) у своїй доповіді наголосив на необхідності взаємодії акушерів-гінекологів з онкогінекологами, адже подібна співпраця підвищить загальну виживаність та покращить результати хірургічного лікування. С. Неспрядько зазначив, що пацієнтки, проліковані не в радикальному обсязі за місцем проживання, мають бути направлені у спеціалізовані центри онкологічної допомоги якомога раніше.



Цікавою та захопливою була доповідь віце-президента ESGO, професора Murat Gultekin (м. Анкара, Туреччина), який обґрунтував необхідність циторедуктивного хірургічного втручання у лікуванні



поширеного РЯ. Професор зазначив, що обсяг циторедуктивної операції має бути повним, без макроскопічно-уражених ділянок, що істотно покращує показники виживаності загалом.

Друга секція розпочалася з доповіді лікаря ультразвукової діагностики вищої категорії Національного інституту раку, кандидата медичних наук Ольги Бакай (м. Київ, Україна).

Доповідач представила модель ризику IOTA ADNEX — калькулятор для діагностики пухлин яєчників. Ця модель охоплює дев'ять клінічних та ультразвукових предикторів. Правила IOTA включають п'ять ознак доброякісних і злоякісних пухлин. Це дозволяє направити пацієнтку до відповідного спеціалізованого лікувального закладу.



Продовжила тему діагностики злоякісних новоутворень яєчників професор кафедри променевої діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Тетяна Козаренко (м. Київ, Україна). Під час презентації МРТ- і КТ-зображень професор вказала на основні ознаки, на які слід звертати увагу для діагностування або виключення злоякісного процесу.

Завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Анікусько охарактеризував спадковий фактор ризику у профілактиці РЯ та грудної залози, основні патогенетичні аспекти їх взаємозв'язку, а саме — мутації генів BRCA1 та BRCA2. Він підсумував, що в пацієнок із такими мутаціями доцільним є ранній початок скринінгу — на 10 років раніше за вік першого виявлення раку грудної залози або яєчника у родичів першої лінії з мутаціями зазначених генів.



Віце-президент Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Ігор Гладчук (Україна) презентував доповідь, що включала відеозапис лапароскопічних втручань при пухлинах яєчників.



Професор наголосив, що при малоінвазивних втручаннях потрібно дотримуватися правил абластики та категорично уникати ймовірності дисемінації злоякісних клітин під час лапароскопії.

З великим зацікавленням була прослухана доповідь професора Артема Степаняна (клініка «Наірі», м. Єреван, Вірменія), який на презентації оперативних втручань із власної практики продемонстрував методику екзентерації малого таза при поширеному РЯ. Він порівняв два підходи до хірургічного втручання, показавши техніку лапароскопічного виконання та операції з відкритим доступом.

На конференції були також представлені найефективніші методи хіміотерапії при поширеному РЯ. Керівник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Любова Сивак (м. Київ, Україна) розповіла про схеми лікування, шляхом використання яких можна досягти найвищої ефективності хіміотерапії.



Президент Польського товариства гінекологічних онкологів при Незалежній державній клінічній лікарні № 1 і Клініці онкогінекології та гінекології Люблінського медичного університету, професор Jan Kotarski (Польща) розповів про основні принципи імунотерапії при РЯ та можливості її використання, а також про переваги та недоліки цього методу й поділився досвідом його застосування.

Член ради Польського товариства гінекологічних онкологів при онкологічній клініці Познанського медичного університету, доктор медицини Radosław Mađry (Польща) охарактеризував еру інгібіторів полі(АДФ-рибоза)-полімерази та досвід їх використання у Польщі.

Лікар-онколог клініки LISOD, кандидат медичних наук Дінара Риспаєва (м. Київ, Україна) розповіла про нові можливості лікування раку шийки матки,

досягнення у відкритті онкогенів і генів-регуляторів у розвитку онкопроцесів шийки матки. Доповідач висвітлювала новітні підходи до вибору терапії залежно від віку та стадії захворювання, рекомендації щодо тактики та прогноз.

Віце-президент Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів, завідувач кафедри акушерства, гінекології та онкологічної гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор Сергій Карташов (м. Харків, Україна) окреслив актуальні питання метастатичних і рідкісних пухлин яєчників, охарактеризував тактику при їх виявленні, методи лікування та спостереження за такими пацієнтами.

Особливе зацікавлення в акушерів-гінекологів викликала проблема виявлення РЯ під час вагітності, яку озвучила старший науковий співробітник науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, доктор медичних наук Наталія Ціп (м. Київ, Україна). Вона розповіла про поширеність даної патології, обстеження та методи лікування у цієї категорії пацієнтів, прогноз та подальше спостереження. Найважливішим питанням у таких випадках є збереження життя плода.

Завжди викликає інтерес такий метод обстеження, як кольпоскопія, особливо в період вагітності, коли картина часто змінюється. Провідний науковий співробітник Національного інституту раку, кандидат медичних наук Наталія Лигирда (м. Київ, Україна) представила приклади кольпоскопічних картин та їх пояс-



нення, а також подальші рекомендації залежно від ситуації відповідно до міжнародних настанов.

На завершення конференції секретар Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів Олена Ренкас (м. Київ, Україна) повідомила про наступні з'їзди ESGO та можливу колаборацію лікарів-онкогінекологів ВАГО та ESGO.

**Висновки.** Рання діагностика РЯ утруднена, а роль профілактичних оглядів і скринінгу досить мала. При цій патології на ранніх стадіях патогномонічні симптоми відсутні, а специфічні діагностичні тести, що дозволяють виявити пухлину на початкових етапах її розвитку, досі не розроблені. Тому особливе значення має виділення так званих груп підвищеного ризику. До цих груп входять жінки:

1) із порушенням функції яєчників (менструальної, репродуктивної);

2) із кровотечами в постменопаузі, що не залежать від патологічного стану матки; ці жінки мають пройти додаткове обстеження в умовах стаціонару;

3) які тривалий час перебувають під диспансерним спостереженням із приводу безсимптомної міоми матки; зі збільшеними яєчниками в постменопаузі, хронічним



запальним процесом придатків матки, безуспішно ліковані, із доброякісними пухлинами яєчника. У веденні жінок цієї групи найчастіше допускаються діагностичні помилки, що призводять до пізнього розпізнавання злоякісних пухлин яєчника. Так, за наявності РЯ 24% пацієнок помилково встановлюють діагноз міоми матки, 28% — запаль-



ного процесу придатків матки. Крім того, необхідно пам'ятати, що яєчники в жінок у період постменопаузи пальпуватися не повинні;

4) раніше прооперовані у пре- і постменопаузальний період із приводу доброякісних пухлин матки та її придатків зі збереженням або резекцією одного чи обох яєчників;

Продовження на стор. 34.



В.С. Свінціцький, д. мед. н., професор, О.В. Сумкіна, к. тех. н., О.П. Ренкас, А.В. Свінціцька, О.І. Бублієва, О.М. Мовчан, Національний інститут раку, м. Київ

## Україна обирає європейські стандарти лікування хворих на рак яєчника

Продовження. Початок на стор. 32.

5) раніше прооперовані з приводу раку грудної залози, шлунково-кишкового тракту або щитоподібної залози, оскільки мають подвійний ризик розвитку синхронного чи метасинхронного раку. Крім того, в яєчники може метастазувати пухлина будь-якої локалізації;

6) з обтяженою спадковістю, а також із BRCA-позитивним статусом;

7) з ускладненнями вагітності (гестози, інфекції), які надалі можуть призвести до антенатального ураження фолікулярного апарату яєчників плода і спричинити ризик розвитку РЯ.

Всім жінкам, що належать до зазначених груп, рекомендується 2 рази на рік проходити обстеження: ректовагінальний огляд, ультразвукове дослідження



органів малого таза з використанням трансвагінального датчика і кольорового доплерівського картування, визначення пухлинного маркера СА 125 та HE-4.

Хірургічному втручанню сьогодні надають першорядного значення — як самостійному методу і як важливій складовій у комплексі лікувальних заходів на будь-якому етапі лікування і при будь-якій стадії захворювання.

За можливості лікування пацієнток із РЯ слід починати з хірургічного втручання, яке є завершальним етапом діагностики. Лапаротомія дозволяє зробити ретельну ревізію органів

малого таза, черевної порожнини й заочеревинного простору, тим самим сприяючи верифікації гістологічного діагнозу й уточненню поширеності процесу, а також повністю видалити пухлину. Вибір правильної тактики лікування хворих на РЯ, а також його результати багато в чому залежать від адекватного оцінювання ступеня поширеності пухлинного процесу.

Пацієнтки із встановленим діагнозом злоякісної пухлини яєчника або припущенням її наявності мають бути направлені до онкогінеколога. Лікування цієї категорії хворих слід здійснювати тільки у спеціалізованих стаціонарах. Результати численних досліджень засвідчили, що правильне стадіювання (особливо при ранніх стадіях) проводиться у 100% хворих, прооперованих у спеціалізованому онкологічному стаціонарі, і лише в 28% — у загальному. Післяопераційну хіміотерапію призначають у 79 і 36% пацієнтів відповідно; виживаність дорівнює 90 і 68%.

При поширеному процесі циторедуктивну операцію виконують у 78% хворих у спеціалізованому стаціонарі і лише у 29% — у загальному.

Стадіювання ґрунтується на знанні етапів метастазування РЯ. Як вже наголошувалося раніше, основним шляхом дисемінації при злоякісних епітеліальних пухлинах яєчника є імплантація по парієтальній і вісцеральній очеревині й рідше — в заочеревинні лімфатичні вузли (парааортальні й тазові). При хірургічному стадіюванні

необхідно враховувати всі можливі місця метастазування.

Ретельний огляд черевної порожнини може забезпечити тільки тотальна середина лапаротомія. При виявленні асцитичної рідини після розтину черевної порожнини її відправляють для цитологічного дослідження. За відсутності вільної рідини необхідно зробити фізіологічним розчином змиви з очеревини дугласового простору або взяти цитологічні відбитки з парієтальної очеревини. Крім того, проводять біопсію очеревини дугласового простору й латеральних каналів черевної порожнини, діафрагми навіть за відсутності макроскопічних ознак канцероматозу очеревини.

Відсутність інформації про стан парієтальної очеревини може призвести до неправильного стадіювання і, як наслідок, до неадекватного лікування.

Таким чином, неправильне стадіювання може стати причиною помилки при виборі лікувальної тактики й зумовити погіршення прогнозу. Саме тому хворих із встановленим діагнозом злоякісного новоутворення яєчника або із припущенням його наявності слід направляти до онколога та оперувати тільки у спеціалізованому онкологічному стаціонарі.



ГРАФІК ОСВІТНІХ ПРОЕКТІВ  
Femina HealthHUB

### ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

На превеликий жаль, наша країна, як і увесь світ, опинилася заручниками коронавірусної пандемії і вимушені вносити корективи в наші життєві плани. Просимо ознайомитися з оновленим графіком освітніх заходів проекту «ШКОЛА ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я»

### ШКОЛА ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я - 2020

|               |                                                                                                                                                                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 03-04.04.2020 | ДРУГА УКРАЇНЬСЬКА ШКОЛА З ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ (USGRE) за міжнародною участю ISGE з онлайн-трансляцією в режимі реального часу       |
| 25.04.2020    | Регіональний майстер-клас з ендокринної гінекології «СПІЯ, МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ОЖИРНІСТЬ, ПРОБЛЕМАТИЧНІСТЬ МЕНЕДЖМЕНТУ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ» (Львів, Одеса) |
| 16.05.2020    | Регіональний майстер-клас з ендокринної гінекології «СПІЯ, МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ОЖИРНІСТЬ, ПРОБЛЕМАТИЧНІСТЬ МЕНЕДЖМЕНТУ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ» (Київ, Дніпро) |
| 22-23.05.2020 | Майстер-клас з ендокринної гінекології «СКЛАДНІ ПИТАННЯ МЕНЕДЖМЕНТУ МЕНОПАУЗИ», м. Київ, Ramada Encore Kyiv                                                     |
| 19-20.06.2020 | Науково-практична конференція з міжнародною участю «ГАРМОНІЯ ГОРМОНІВ - ОСНОВА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ», м. Київ, Ramada Encore Kyiv                     |
| 11-12.09.2020 | Міжнародний саміт по жіночому здоров'ю «ВІД МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗИ», м. Київ, Ramada Encore Kyiv                                                                  |
| 08-11.10.2020 | Майстер-клас «ГАРМОНІЯ ГОРМОНІВ. ОБРАНІ ЛЕКЦІЇ», ОАЕ, Дубай                                                                                                     |
| 16-17.10.2020 | «ВАГІТНІСТЬ ВИСОКОГО РИЗИКУ», м. Київ, Ramada Encore Kyiv                                                                                                       |
| 23-24.10.2020 | МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ В МІЖДИСЦИПЛІНАРНОМУ АСПЕКТІ: НОВІ ПОГЛЯДИ НА СТАРУ ПРОБЛЕМУ, м. Київ, Ramada Encore Kyiv                                                  |
| 06-11.11.2020 | IV Всеукраїнський Форум з міжнародною участю «VAGINA, CERVIX, UTERUS: ІНФЕКЦІЯ, ЗАПАЛЕННЯ, НЕОПЛАЗИЯ», м. Київ, Ramada Encore Kyiv                              |
| 17-18.12.2020 | «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 40+». ВІД ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ДО ЕСТЕТИЧНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ТА АКТИВНОГО ДОВГОЛІТТЯ», м. Київ, Ramada Encore Kyiv                                   |

### ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ТА РЕЄСТРАЦІЯ:



www.healthhub.com.ua  
www.femina-health.org  
healthhub.com.ua

Всеукраїнський міждисциплінарний медичний альянс HealthHUB  
01103, Київ, вул. М.Бойчука, буд. 148, к.о/ф. 13  
+38 (067) 656-51-68, +38 (067) 508-31-75  
info@healthhub.com.ua

РІЗНІ ДУМКИ

АКТИВНІ ОБГОВОРЕННЯ

ЄДИНА КОНЦЕПЦІЯ

## НОВИНИ

### Холестерин, поступающий с пищей: резюме Американской ассоциации сердца

Споры вокруг «диетического» холестерина не утихают. В этой связи Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) в декабре 2019 г. опубликовала документ, суммирующий имеющуюся на сегодня информацию. Ниже представлены основные положения этого документа (следует помнить, что документ составлен с акцентом на жителей США, с учетом их пищевых предпочтений и генетических особенностей).

Основным источником пищевого холестерина при современном типе питания являются (в порядке убывания): мясо (включая птицу, красное мясо, колбасные изделия и полуфабрикаты, морепродукты), яйца, зерновые продукты и жирные молочные продукты. На мясо приходится 42% пищевого холестерина, на яйца — 25%.

Из 17 крупных наблюдательных исследований 12 подтвердили связь между уровнем потребления пищевого холестерина и риском инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти (независимо от метода оценки количества потребляемого холестерина). В других исследованиях негативный прогностический эффект холестерина нивелировался при совместном учете общей калорийности пищи, а также иных компонентов пищи (таких, как пищевые волокна или насыщенные жиры). Метаанализ исследований, проведенных до 2013 года, не показал достоверной ассоциации между количеством потребляемого холестерина (в том числе с яйцами) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, в двух исследованиях было показано, что ежедневное употребление в пищу мужчинами хотя бы одного яйца увеличивает риск развития сердечной недостаточности на 20-30%.

Метаанализ 55 наблюдательных исследований, в которых проводились мероприятия, направленные на снижение уровня холестерина, показали, что пищевой холестерин, безусловно, оказывает действие на уровень ЛПНП.

Уровень ЛПНП является более сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, чем уровень общего холестерина. Поэтому наилучшим вариантом диеты является не просто ограничение пищевого холестерина, а замена насыщенных жиров ненасыщенными (предпочтительно, полиненасыщенными), что будет снижать ЛПНП в большей степени. Отличный источник полиненасыщенных ЖК — жидкие нетропические растительные масла. Также здоровая диета должна содержать фрукты, овощи, цельнозерновые продукты, белок (из нежирных продуктов), орехи и семена. Молодые здоровые лица должны ограничиваться потреблением 1 яйца в день (для пожилых возможно употребление 1-2 яиц в день).

По материалам: <https://www.rmj.ru>



E. Morris, P. O'Brien, G. Goodyear et al., Королівський коледж акушерів та гінекологів (RCOG)

# Коронавірусна інфекція (COVID-19) під час вагітності

Інформація для медичних працівників, розроблена спеціалістами Королівського коледжу акушерів та гінекологів



Royal College of  
Obstetricians &  
Gynaecologists

## 1. Вступ

Нижченаведені рекомендації надаються в якості ресурсу для медичних працівників Великої Британії; вони засновані на поєднанні фактичних даних, досвіду належної практики та експертних рекомендацій. Пріоритетними напрямками є зниження передачі COVID-19 серед вагітних і забезпечення відповідного догляду за жінками з підозрою/підтвердженням COVID-19. Просимо взяти до уваги те, що внаслідок ситуації із захворюванням даний клінічний протокол може бути оновлений із появою нової інформації.

20 березня 2020 року Британська система з акушерського нагляду (UK Obstetric Surveillance System) запровадила проведення реєстру всіх жінок, які надійшли до лікарні з підтвердженою інфекцією COVID-19 під час вагітності.

Даний протокол буде регулярно переглядатися, як тільки з'являтимуться нові доказові дані.

### 1. 1. Вірус

Вірус SARS-CoV-2 — це новий штам коронавірусу, що викликає захворювання COVID-19; уперше ідентифікований у м. Ухань, КНР. Інші коронавірусні інфекції включають звичайну простуду (HCoV 229e, NL63, OC43 і HKU1), близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV) і тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV).

### 1. 2. Епідеміологія

Перші спалахи вірусної інфекції були зафіксовані у провінції Хубей у КНР наприкінці 2019 року. З тих пір Китай залишається країною з найбільшою кількістю заражених осіб. На території Європи державою, яка найбільш постраждала від COVID-19, є Італія.

Цей документ містить дані, представлені Департаментом охорони здоров'я й соціального забезпечення Англії та Шотландії (Public Health England, Health Protection Scotland — PHE, HPS).

### 1. 3. Механізм передачі

Більшість випадків захворювання на COVID-19 в усьому світі містять інформацію про передачу від людини до людини. Вірус легко виділяється з дихальних шляхів, фекалій, зараження також можливе при контакті із контамінованими поверхнями. Організаціям охорони здоров'я рекомендується застосовувати суворі заходи щодо контролю та запобігання інфекції.

Ймовірність інфікування серед вагітних жінок є нижчою, ніж у загальній популяції. Як відомо, вагітність впливає на імунну систему організму та змінює відповідь на вірусні інфекції загалом, що періодично може бути пов'язано з більш тяжким перебігом, що також стосується і COVID-19.

Щодо вертикального механізму передачі (від матері до дитини антенатально або під час пологів), то звіти з Китаю містять висновки про відсутність таких доказів. Думки експертів сходяться в тому, що плід із низькою ймовірністю буде піддаватися впливу під час вагітності. У серії випадків, опублікованих Chen et al., було перевірено навколоплідні води, пуповинну кров, мазок із зіву новонароджених та зразки грудного молока від матерів, інфікованих

COVID-19. Усі вони підтвердили негативний результат тестування на вірус. Крім того, в іншому документі Chen et al. йдеться про результати негативного тесту при дослідженні плаценти від трьох інфікованих жінок, а також про відсутність позитивного результату тестування на коронавірус у трьох немовлят, народжених від заражених матерів. Сучасні аналізи не підтвердили присутність вірусу в секреті статевих залоз.

Наведені вище докази ґрунтуються на невеликій кількості випадків. Оскільки ситуація із захворюванням швидко змінюється, ми продовжуватимемо стежити за результатами. MBRRACE-UK розпочали централізований моніторинг заражених матерів та їхніх дітей за допомогою системи акушерського нагляду Великої Британії (UKOSS) у реальному часі; ці дані будуть включені у наступні версії протоколу.

### 1. 4. Вплив на матір. Симптоми захворювання

На сьогодні з'являється дедалі більше доказів того, що існує група безсимптомних носіїв або осіб із незначними симптомами, які легко поширюють інфекцію, хоча частота таких випадків невідома. Переважна більшість жінок будуть відчувати тільки легкі або помірні симптоми застуди/грипу. Кашель, лихоманка і задишка є іншими характерними скаргами. Зміни реактивності імунної системи вагітних можуть бути пов'язані з більш тяжким клінічним перебігом захворювання, хоч вагітність і не обов'язково пов'язується з більш високою сприйнятливістю до вірусних інфекцій. Особливо це стосується пізніх термінів вагітності. Серйозні ускладнення, такі як пневмонія та виражена гіпоксія, часто поширені при COVID-19 у людей похилого віку, в осіб з імуносупресивними станами та наявними супутніми захворюваннями, такими як діабет, рак, хронічні захворювання легень. Схожі симптоми можуть виникнути у вагітних, тому їх слід негайно виявляти та лікувати. Однак абсолютні ризики є невеликими.

На даний час є один опублікований випадок COVID-19 у жінки, якій при надходженні до лікарні на 34-му тижні гестації було проведено екстрений кесарів розтин із мертвонародженням. Її було прийнято до відділення інтенсивної терапії із поліорганною недостатністю та гострим респіраторним дистрес-синдромом, що потребував проведення екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). Наразі не зафіксовано випадків смерті серед вагітних жінок.

Перебіг вірусних інфекцій є індивідуальним для кожної вагітної жінки, що також залежить і від самого вірусу. Однак доцільно розглянути як приклад перебіг грипу під час вагітності: за даними досліджень, проведених в Австралії, було встановлено, що на пізньому терміні вагітності спостерігається значне зростання критичних станів порівняно з такими на ранніх термінах. При інших видах коронавірусної інфекції (SARS, MERS) ризики для матері, зокрема, зростають протягом останнього триместру вагітності. Принаймні в одному дослідженні було вказано на високий ризик передчасних пологів за медичними показаннями з боку матері на терміні після 28-го тижня.

### 1. 5. Вплив на плід

На сьогодні немає даних, що свідчили би про високий ризик виникнення викидня або ранньої втрати вагітності у зв'язку з COVID-19. Звіти щодо вивчення випадків SARS та MERS на ранніх термінах вагітності не демонструють переконливої залежності між інфекцією та підвищеним ризиком викидня або втрати вагітності у II триместрі.

Оскільки немає даних про внутрішньоутробне інфікування COVID-19, наразі вважається малоімовірним вплив вірусу на розвиток плода. У даний час немає доказів того, що вірус є тератогенним.

На сьогодні існують дані про випадки передчасних пологів у жінок із COVID-19, але досі залишається незрозумілим — мали вони тільки ятрогенний вплив чи були спонтанними. Ятрогенне розродження відбувалося переважно за материнськими показаннями, пов'язаними з вірусною інфекцією, хоча принаймні в одному звіті була надана інформація про порушення внутрішньоутробного розвитку і передчасний розрив плодових оболонок.

## 2. Рекомендації, які слід надати вагітним жінкам

### 2. 1. Загальні рекомендації

Коли ви вагітна, звістка про те, що вас віднесено до «групи підвищеного ризику щодо інфікування», очевидно, може викликати занепокоєння.

Ми би хотіли ще раз зазначити, що дотепер немає доказів того, що вагітні жінки більш сприйнятливі до зараження, ніж загальна популяція. Як відомо, у невеликої кількості жінок вагітність може вплинути на те, як організм боротиметься з тяжкими вірусними інфекціями. Цю особливість акушерки та лікарі знають уже багато років і звикли мати із цим справу.

Рішення, прийняті керівництвом, підкреслюють необхідність обмеження поширення захворювання, оскільки, якщо кількість заражених осіб різко зросте, число тяжкоінфікованих жінок теж збільшиться, і це може поставити під загрозу життя деяких вагітних.

Наші загальні поради є такими:

- Пам'ятайте, що при зараженні COVID-19 у вас все ще може не проявитися жодних симптомів або турбуватиме легке нездужання.

- Якщо у вас розвиваються більш тяжкі симптоми або процес одужання затягується, це може вказувати на розвиток ускладнень із боку дихальної системи, що потребуватимуть посиленого нагляду. Тож при погіршенні стану слід негайно звернутися до вашого лікаря-куратора із ведення вагітності, до сімейного лікаря або Центру громадського здоров'я для отримання додаткової інформації та консультації.

### 2. 2. Поради щодо соціального дистанціювання та самоізоляції

Головний лікар Великої Британії заявив, що, з огляду на обмежену в даний час інформацію про те, як COVID-19 може вплинути на вагітність, усім вагітним жінкам потрібно дотримуватися дистанції між людьми, щоб мінімізувати ризик зараження. Тож усі вагітні, незалежно від терміну

гестації, повинні дотримуватися даних вказівок.

Особливу увагу слід приділити уникненню контактів із людьми, які вже захворіли на COVID-19, або з тими, у яких наявні характерні симптоми.

Щодо дотримання соціальної дистанції та мінімізації контактів з іншими слід проявити підвищену пильність жінкам починаючи з 28-го тижня вагітності.

## 2. 3. Рекомендації щодо запланованих і термінових візитів у поліклініку та лікарні

Якщо на даний момент ваше самопочуття задовільне і попередня вагітність проходила без ускладнень, просимо дотримуватися наступних практичних порад:

- Якщо у вас передбачений плановий візит до лікаря в найближчі дні, будь ласка, зверніться спершу до відділення жіночої консультації для отримання детальної інформації, оскільки у план відвідування можуть бути внесені зміни у зв'язку з новими вимогами до персоналу.
- Якщо візит не заплановано в найближчий час, просимо дочекатися вказівок від лікаря-куратора.

Незалежно від вашої особистої ситуації, просимо звернути увагу на наступні положення:

- Якщо у вас виникнуть будь-які скарги, ви, як завжди, зможете звернутися по допомогу, але зауважте, що для цього може знадобитися більше часу, ніж зазвичай.
- Якщо у вас з'явилася невідкладна проблема, що пов'язана з вагітністю, але не пов'язана з коронавірусною інфекцією, для отримання допомоги зв'яжіться зі своїм лікарем.

- Якщо у вас наявні симптоми коронавірусного захворювання, зверніться до відповідної служби, і вони організують правильне місце та час для візиту. Не слід при цьому відвідувати звичайну поліклініку.

- Вас попросять звести до мінімуму кількість контактних осіб серед оточення. Також це стосується заборони приводити із собою дітей на побачення після пологів.

- Може бути повідомлено про необхідність зменшити кількість відвідувань до пологів. Узгоджуйте ці питання безпосередньо з вашим лікарем.

У цей час особливо важливо, щоб ви допомагали персоналу лікарні піклуватися про вас. Якщо зустріч була скасована або відкладена і ви не впевнені у своєму наступному візиті, зв'яжіться з пологовим відділенням і узгодьте це питання.

## 3. Рекомендації для всіх акушерських служб щодо догляду за вагітними жінками

Оскільки захворювання поширюється дуже швидко, може знадобитися реорганізація служб. У даний час ми рекомендуємо наступне:

- Догляд за вагітними та жінками в післяпологовому періоді є надзвичайно важливим, тому принципи надання допомоги потрібно планувати на рівні з іншими основними службами.

- Жінки повинні бути поінформовані щодо планової допологової допомоги, якщо вони не дотримуються поточних рекомендацій щодо самоізоляції та мають симптоми тривалого кашлю або лихоманки.

Продовження на стор. 36.



**E. Morris, P. O'Brien, G. Goodyear et al.,** Королівський коледж акушерів та гінекологів (RCOG)

# Коронавірусна інфекція (COVID-19) під час вагітності

**Інформація для медичних працівників, розроблена спеціалістами  
Королівського коледжу акушерів та гінекологів**

Продовження. Початок на стор. 35.

- Підрозділи повинні розглянути можливість теле- та відеоконференцій і вирішити, які призначення можуть проводитися дистанційно. Найближчим часом з'являться нові вказівки.
- Ведення обліку, як і раніше, має першочергове значення.
- Рекомендовано використовувати електронні реєстраційні системи, і в тих випадках, коли є можливість віддаленого доступу для персоналу та пацієнтів, їх робота має бути прискорена. При особистій зустрічі із жінкою одночасний запис в електронному форматі сприятиме проведенню дистанційних консультацій у подальшому.
- Підрозділи повинні призначити групу клініцистів для координації нагляду за жінками, змушеними пропускати відвідування поліклініки у зв'язку із самоізоляцією. Натомість жінки повинні мати можливість повідомити про свою самоізоляцію за наявними у них телефонними номерами. Згодом призначення мають бути переглянуті на предмет терміновості або ж відкладені.
- За наявності у жінки симптомів (якщо стан не погіршується) прийом може бути відкладений на 7 днів.
- Для жінок, які перебувають у самоізоляції через те, що в когось із їхнього найближчого оточення є можливі симптоми COVID-19, візит слід відтермінувати на 14 днів.
- Підрозділи повинні мати налагоджену систему виявлення жінок, що пропустили планові візити. Слід зв'язатися з тими, у кого прийом затримується більш ніж на 3 тижні, а також із пацієнтками, які мають малих дітей, що часто хворіють.
- Необхідним може бути складання індивідуального плану для тих жінок, які потребують частого спостереження.

## 4. Рекомендації щодо надання допомоги вагітним жінкам із підозрою або підтвердженням COVID-19

Наступні поради головним чином стосуються ведення вагітності у II-III триместрах. Поради жінкам у I триместрі передбачають дотримання превентивних загальних заходів профілактики та діагностики інфекції.

### 4. 1. Загальні рекомендації щодо надання послуг вагітним жінкам

Вагітним жінкам уряд рекомендує скоротити соціальні контакти, враховуючи потенційні ризики, спричинені поширенням COVID-19. З огляду на багаторічний досвід, безпека матері й дитини під час вагітності та пологів посідає перше місце. Таким чином, більшість заходів із допологового та післяпологового нагляду слід розглядати як найважливішу допомогу, і жінок слід заохочувати до участі в ній, не забуваючи при цьому про умову зводити до мінімуму контакти з іншими особами.

За доступності спілкування з лікарем у режимі аудіо-/відеозв'язку ми рекомендуємо застосовувати його на практиці. Проте слід зауважити, що це можливо лише за умови, коли жінка не потребує обстеження або тестування.

### 4. 2. Загальні рекомендації щодо надання медичної допомоги жінкам із підозрою або підтвердженням COVID-19, для яких відвідування лікарні є обов'язковим (схема)

Наступні рекомендації стосуються всіх випадків відвідування лікарень/поліклінік жінками з підозрою або підтвердженням COVID-19:

- Жінкам слід рекомендувати за можливості користуватися приватним транспортом або звернутися за телефоном гарячої лінії для отримання відповідної консультації. Якщо потрібно викликати бригаду швидкої допомоги, то оператора слід поінформувати про те, що жінка в даний час знаходиться у самоізоляції із приводу підозри на COVID-19.
- Обов'язково слід попросити жінок — ще до надходження до стаціонару — попередити співробітників пологового будинку про свій стан.
- Персонал, який надає допомогу, повинен використовувати засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) згідно з місцевими протоколами.
- Зустріч жінок біля входу в пологове відділення здійснює персонал, одягнений у відповідні ЗІЗ, а також для них передбачені хірургічні маски для обличчя (але не маски типу FFP3).
- Жінки мають бути негайно доправлені в ізольовану палату, придатну для проведення більшої частини медичних маніпуляцій під час їх перебування в лікарні.
- В ізольованих палатах має бути передбачений шлюз (передня камера) (для вдягання і знімання костюмів, ЗІЗ) та власний санітарний вузол.
- Доступ у бокс повинен мати тільки медичний персонал, а кількість відвідувачів слід звести до мінімуму.
- Слід прибрати з палати непотрібні предмети до прибуття жінки.
- Всі задіяні зони після використання підлягають ретельному очищенню відповідно до вимог місцевого протоколу.

### 4. 3. Рекомендації щодо звернень вагітних, у яких не підтверджений COVID-19, але наявні симптоми, що вказують на можливу інфекцію

У пологових відділеннях, що мають вільний вхід для пацієнтів та відвідувачів, необхідно якомога швидше налагодити систему раннього виявлення потенційних випадків захворювання, щоб запобігти передачі можливої інфекції іншим пацієнтам та персоналу. Такі заходи слід провести в першій точці контакту (біля входу або на рецепції) і до надходження пацієнтки у відділення допологової підготовки.

Служби повинні дотримуватися чітких вказівок, і за наявності у жінки підозри на COVID-19 їй слід провести тестування. Поки не будуть доступні результати аналізів, пацієнти оцінюються як потенційно заражені.

Вагітні жінки можуть перебувати у відділенні за показаннями з боку вагітності та мати симптоми, що нагадують клінічну картину при COVID-19. У ситуації, коли симптоми вагітності збігаються із симптомами COVID-19, може виникнути плутанина (наприклад, лихоманка з передчасним розривом плодових оболонок). У випадках невизначеності зверніться за додатковою

консультацією, а при невідкладних станах дійте за алгоритмом як у випадку із зараженими на COVID-19, доки не отримаєте остаточні результати аналізів.

Якщо вагітна жінка відвідує акушерське відділення з підозрою або підтвердженням у неї COVID-19, персонал повинен діяти відповідно до вимог IPC (Infection prevention and control). Вони передбачають транспортування жінки до ізоляційного боксу та надання належних ЗІЗ. Звичайно, така ситуація є трудомісткою і стресовою як для пацієнтів, так і для медичних працівників. Після дотримання заходів IPC акушерська допомога розглядається як пріоритетна. Не відкладайте її, щоб перевірити у пацієнтки наявність інфекції.

Подальший нагляд — до отримання негативного результату тесту — має продовжуватися як у жінки з підтвердженням діагнозом COVID-19.

### 4. 4. Рекомендації щодо планових візитів вагітних із підозрою або підтвердженням COVID-19 на етапі антенатальної допомоги

Планові призначення (УЗД, пероральний тест на толерантність до глюкози, додаткові призначення) жінкам із підозрою/підтвердженням COVID-19 слід відкласти на час рекомендованого періоду самоізоляції. За умови наявності обов'язкових попередніх показань до планового візиту (спостереження за результатами медикаментозної терапії, медична допомога особам із групи ризику), необхідно оцінити потенційні ризики/переваги.

Рекомендовано організувати місцеві канали зв'язку для старших співробітників пологових будинків, щоб вони могли перевіряти і координувати пропущені зустрічі через підозру або підтвердження COVID-19. За умови коли акушерська допомога не може бути відкладена до закінчення рекомендованого періоду ізоляції, заходи профілактики в боротьбі з інфекцією мають бути організовані на місцях для полегшення нагляду за хворими. Вагітним жінкам, які перебувають у самоізоляції й потребують відвідування спеціаліста, слід зв'язатися з місцевим координатором для узгодження термінових візитів/скринінгу, бажано наприкінці робочого дня.

При використанні ультразвукового обладнання після застосування його потрібно дезінфікувати відповідно до вимог протоколу.

### 4. 5. Рекомендації щодо позапланових/невідкладних звернень вагітних із підозрою або підтвердженням COVID-19 на етапі антенатальної допомоги

У відділенні жіночої консультації жінкам на ранньому терміні вагітності мають надаватися рекомендації по телефону, якщо в них є така можливість. Якщо ситуація вимагає обговорення зі старшим співробітником, який одразу недоступний, слід організувати можливість зворотного телефонного дзвінка.

Місцеві протоколи необхідні для того, щоб після надходження до відділення жінки з підозрою або підтвердженням COVID-19 були ізольовані, а заходи щодо використання ЗІЗ для персоналу (див. п. 4.1) були вжиті відповідно до вимог.

В іншому випадку медична або акушерська допомога має надаватися згідно з чинними правилами.

### 4. 6. Надання медичної допомоги вагітним, в яких розвиваються симптоми COVID-19 під час перебування у стаціонарі (допологовий, післяпологовий етапи)

Орієнтовний інкубаційний період становить 0-14 днів (у середньому — 5-6 днів);

отже, захворювання в інфікованих жінок може протікати безсимптомно або із розвитком клініки через певний проміжок часу.

Цей факт повинні знати всі медичні працівники, й особливо ті, хто регулярно контактує і визначає життєві показники пацієнта (наприклад, фельдшери). У загальному доступі є клінічні рекомендації щодо дій та оцінки стану пацієнта у разі появи в нього нових респіраторних симптомів або лихоманки нез'ясованого генезу з температурою тіла вище 37,8 °C.

### 4. 7. Надання медичної допомоги вагітним із підозрою/підтвердженням COVID-19, які перебувають у періоді пологів

#### 4. 7. 1. Рекомендації щодо звернень вагітних, у яких розпочалися пологи

Усім жінкам слід рекомендувати звертатися до лікарні при перших ознаках початку пологів. Жінок із легкими симптомами COVID-19 можна заохочувати залишатися вдома у першому періоді пологів (латентна фаза) згідно зі стандартною практикою.

Якщо плануються домашні пологи, потрібно обговорити із жінкою, що існує потенційно високий ризик виникнення порушень стану дитини, народженої від інфікованої COVID-19 матері (як це відзначалося у дев'яти жінок у Китаї). Також слід порадити народжувати в лікарняних умовах, адже саме там новонароджений перебуватиме під наглядом медиків, включно зі здійсненням постійного електронного моніторингу стану плода.

До даного протоколу можуть вноситися зміни при появі нових доказових даних.

Коли жінка вирішує звернутися до пологового відділення, застосовуються загальні рекомендації щодо відвідування лікарні (див. п. 4.1).

Після переведення до ізоляційної палати слід провести повне обстеження матері та плода:

- Для оцінки ступеня вираженості симптомів COVID-19 команда медичних фахівців повинна дотримуватись мультидисциплінарного підходу.
- Спостереження за станом матері включає моніторинг температури тіла, частоти дихання та рівня сатурації.
- На етапі власне пологів передбачено надання стандартної допомоги.
- Моніторинг функціонального стану плода здійснюється за допомогою кардіотокографії.
- У двох серіях випадків із Китаю були представлені дані загалом 18 вагітних жінок, інфікованих COVID-19, та 19 немовлят (одна пара близнюків), у яких зареєстровано 8 випадків порушень із боку плода. Враховуючи відносно високий рівень внутрішньоутробних ускладнень, на сьогоднішній день рекомендовано проведення постійного електронного моніторингу плода під час пологів у всіх жінок, які захворіли на COVID-19.
- Якщо у жінки є ознаки сепсису, обстеження та лікування слід проводити відповідно до чинних рекомендацій RCOG при сепсисі під час вагітності, а також необхідно розглядати зараження COVID-19 як імовірну причину для його розвитку та діяти, спираючись на вказівки протоколу.

Якщо немає сумнівів щодо стану матері чи дитини, жінкам, яким зазвичай рекомендують повернутися додому й очікувати початку пологів, все ж можна порадити це зробити за наявності відповідних засобів для транспортування.

Жінок слід поінформувати щодо скарг, на які слід звернути увагу; додатково потрібно розповісти про симптоми, що



можуть призвести до погіршення стану (наприклад, утруднене дихання), пов'язаного із COVID-19.

Якщо пологи розпочалися, то надання допомоги слід продовжувати в тій самій ізоляційній палаті.

#### 4. 7. 2. Особливості ведення пологів

Наступні положення стосуються жінок із передчасними або індукованими пологами:

- Коли жінка з підозрою/підтвердженим COVID-19 надходить до родильної зали, увесь персонал команди повинен бути поінформований: анестезіолог, акушерка, неонатолог, медсестри, інфекціоністи.

- Слід докласти зусиль, щоб мінімізувати кількість персоналу, який входить до приміщення, а місцеві підрозділи повинні розробити план роботи для співробітників у випадку невідкладної ситуації.

- Є дані про інфікування в домашніх умовах. Таким чином, до безсимптомних партнерів слід відноситись як до потенційно заражених, просити вдягати маску й часто мити руки. Якщо в партнера наявні клінічні симптоми, він повинен бути ізолюваний. Це також потрібно враховувати й на етапі планування вагітності.

- Спостереження за станом матері слід продовжувати відповідно до стандартної практики. Цільові значення для кисневої терапії намагаються підтримувати на рівні сатурації >94%.

- У даний час немає доказів, які б вказували на переваги одного способу народження над іншим, і тому це потрібно детально обговорювати із жінкою, беручи до уваги її уподобання та медичні показання до втручання. Наявність COVID-19 не має впливати на спосіб народження, якщо тільки стан жінки та дихальні показники не вимагають термінового розродження. На сьогодні не зафіксовано випадків позитивного результату тестування на COVID-19 вагінальних виділень.

- Слід уникати використання басейнів при народженні в лікарні для осіб із підозрою або підтвердженням захворюванням, враховуючи неможливість використання належних засобів захисту медичного персоналу під час пологів у воді та ризику зараження через фекалії.

- Немає доказів того, що епідуральна, спінальна або загальна анестезія є проти-показаною за наявності коронавірусної інфекції. Епідуральне знеболення можна рекомендувати перед або на початку пологів жінкам із підозрою/підтвердженням COVID-19, щоб мінімізувати потребу в загальній анестезії при виникненні екстреної ситуації.

- Немає жодних доказів того, що застосування ентоноксу є аерозоль-генеруючою процедурою (АГП).

- Ентонокс слід застосовувати разом із мікробіологічним фільтром індивідуально для кожного пацієнта. Це стандартна практика в акушерських відділеннях Великої Британії.

- У разі погіршення симптомів у жінки зверніться до п. 4.8 для отримання додаткових рекомендацій і проведіть індивідуальну оцінку ризиків та переваг щодо продовження пологів, а також доцільності переходу до екстреного кесаревого розтину, якщо це може допомогти реанімувати пацієнтку.

- Якщо проведення кесаревого розтину або інших оперативних втручань є необхідним, дотримуйтеся вказівок п. 4.7.4. Для кесаревого розтину 1-ї категорії ургентності використання ЗІЗ пацієнтами займає багато часу. Це може вплинути на рішення про спосіб розродження, але це потрібно зробити. Жінку та її родину слід повідомити про можливе відтермінування.

- Слід прийняти індивідуальне рішення щодо скорочення тривалості другої стадії пологів за допомогою планових інструментальних методів у жінок із симптомами виснаження та гіпоксії.

- З огляду на відсутність доказів може розглядатися питання про перерізання пуповини не одразу після народження, якщо відсутні інші протипоказання. Всі необхідні маніпуляції слід проводити як зазвичай, поки пуповина ще пульсує.

#### 4. 7. 3. Поради щодо використання засобів індивідуального захисту при пологах

ЗІЗ, необхідні медичним працівникам, які доглядають за жінкою із підозрою/підтвердженням COVID-19, що перебуває в пологах (включаючи оперативні втручання), мають складатися з рукавичок, фартуха, халата, хірургічної маски, стійкої до рідини (FRSM), та екрана для захисту очей. Таку ситуацію необхідно враховувати, приймаючи рішення про те, які ЗІЗ мають надаватися медичним працівникам при нагляді за жінкою.

**Пологи** передбачають тісний контакт із акушеркою протягом багатьох годин. В потужному періоді насправді зростає ризик зараження для оточуючих саме через передачу повітряно-крапельним шляхом. Однак, як повідомляє PHE, до АГП не слід відносити потуги, використання ентонокса, вагінальні пологи або проведення провідникової анестезії. Єдиною маніпуляцією, що належить до АГП, є проведення інтубації при загальній анестезії (наприклад, кесарів розтин 1-ї категорії). Таким чином, ЗІЗ, що запобігають поширенню вірусу через повітря, є обов'язковими (рукавички, фартух, хірургічна маска, стійка до рідини, захисні окуляри), але не фільтрувальна маска рівня 3 (FFP3).

**Народження шляхом кесаревого розтину:** рівень ЗІЗ, необхідних медичним працівникам, які наглядають за жінкою з COVID-19, що перенесла кесарів розтин, має визначитися виходячи з ризику необхідності застосування загальної анестезії. Інтубація при загальній анестезії — це АГП, що значно збільшує ризик передачі коронавірусу серед медичного персоналу. Регіонарна анестезія (спінальна, епідуральна) не відноситься до АГП.

У випадку планового кесаревого розтину під загальною анестезією весь персонал операційної бригади повинен мати повний комплект ЗІЗ, включаючи фільтрувальну маску рівня 3 (FFP3). При нетерміновому кесаревому розтині (4-ї категорії і деякі випадки 3-ї категорії), коли запланована провідникова анестезія, ймовірність проведення загальної анестезії дуже мала, оскільки немає обмежень у часі. У цій ситуації не потрібно, щоб увесь персонал був присутній при проведенні регіонарного знеболення. Таким чином, операційна бригада медиків має бути повністю забезпечена ЗІЗ, FRSM та захисним екраном для очей (щоб уникнути зараження повітряно-крапельним та контактним шляхом).

Існує невелика частота випадків, коли провідникова анестезія виявляється неефективною й потрібно переходити до загальної. До початку роботи весь персонал має бути оснащений ЗІЗ. Для прикладу, є ситуації, коли епідуральна анестезія виявилася неефективною і слід переходити до негайного розродження шляхом кесаревого розтину.

Ця рекомендація буде оновлюватися з появою нових доказових даних.

**Реанімаційні заходи/відсмоктування слизу** необхідні близько 10% новонароджених.

На нашу думку, такі маніпуляції ймовірно належать до АГП, проте остаточних роз'яснень очікуємо від RCPCH/BAPM (The Royal College of Paediatrics and Child Health/British Association of Perinatal Medicine, Королівський коледж педіатрії та здоров'я дитини/ Британська асоціація перинатальної медицини). Однак на даний момент немає надійних доказів щодо вертикальної передачі або присутності вірусу в навколоплідній рідині. Тому при інтубації дитини, народженої від інфікованої матері, вірус не повинен поширюватися під час проведення процедури. У цій ситуації ЗІЗ є необхідними при вході до приміщення, але використання маски FFP3 не обов'язкове, оскільки очікується, що новонароджений не заражений COVID-19. Ця рекомендація буде оновлена залежно від появи додаткових доказів та роз'яснень.

#### 4. 7. 4. Загальні поради для акушерського персоналу

- Планові процедури з інфікованими пацієнтками мають бути заплановані наприкінці, якщо є така можливість.

- Позапланові процедури мають проводитися в іншому операційному приміщенні, що дає можливість провести знезараження після них (рекомендації PHE/HPS).

- Кількість персоналу в операційній має бути зведена до мінімуму, усім необхідно користуватися відповідними ЗІЗ.

- Увесь персонал (включаючи неонатологів, санітарів) повинен пройти навчання із правил користування ЗІЗ, щоб забезпечити цілодобове використання в екстрених ситуаціях та нівелювати можливі затримки. Анестезіологічне забезпечення для жінок із підозрою/підтвердженням COVID-19 має відповідати положенням чинних протоколів [https://icmanaesthesiacovid 19.org/airway-management] для акушерського знеболення та реанімаційних заходів загалом.

- Відділення повинні розглянути можливість проведення симуляційних тренувань для підготовки персоналу, формування впевненості та виявлення проблемних питань.

#### 4. 7. 5. Плановий кесарів розтин

Якщо жінки з підозрою/підтвердженим COVID-19 мають заплановані призначення для доопераційної підготовки до кесаревого розтину, слід провести індивідуальну оцінку стану пацієнтки й визначитися, чи безпечно відкласти операцію, щоб мінімізувати ризик зараження інших жінок, медичних працівників та новонароджених.

У випадку коли відтермінування планової операції є небезпечним для здоров'я жінки, слід дотримуватися загальних положень щодо надання допомоги вагітним із підозрою/підтвердженням COVID-19 (див. п. 3.1).

Ведення пологів шляхом виконання планового кесаревого розтину здійснюється відповідно до вимог стандартних протоколів.

#### 4. 7. 6. Планова індукція пологів

Як і у випадку кесаревого розтину, потрібно провести індивідуальну оцінку щодо терміновості планової індукції пологів у жінок із легкими симптомами, підозрою або підтвердженням COVID-19. Якщо індукцію не можна відкласти, то загальні рекомендації для персоналу, що надає допомогу госпіталізованим жінкам із підозрою/підтвердженням COVID-19, мають бути повністю виконані (див. п. 4.1). Жінок потрібно направити до ізоляційного боксу, де вони повинні знаходитися протягом усього перебування в лікарні.

### 4. 8. Додаткові роз'яснення щодо вагітних із підтвердженням COVID-19 та симптомами середнього/тяжкого ступеня

Наступні рекомендації застосовуються додатково до тих, що зазначені для вагітних із відсутністю/помірними симптомами.

#### 4. 8. 1. Надання медичної допомоги жінкам, госпіталізованим під час вагітності (не під час пологів)

Для вагітних, які потрапили до лікарні з погіршенням симптомів та підозрою/підтвердженою інфекцією COVID-19, застосовуються наступні вказівки.

- Міждисциплінарна зустріч для обговорення у складі лікаря-куратора, інфекціоніста (якщо можливо), акушера, анестезіолога, відповідального за акушерську допомогу, має бути організована якомога швидше після госпіталізації. Висновки та подальші дії слід обговорити з жінкою. Потрібно вирішити наступні питання:

- Основні пріоритети в наданні медичної допомоги жінці;

- Найбільш відповідне місце для перебування (наприклад, відділення інтенсивної терапії, ізоляція в інфекційному відділенні або інший спеціалізований палаті тощо);

- Детальне обговорення перебігу вагітності, зокрема стану дитини.

- Пріоритетним напрямком у наданні медичної допомоги є стабілізація стану за допомогою стандартної підтримуючої терапії. На момент публікації не було створено нових рекомендацій щодо підтримуючої терапії дорослим із діагнозом COVID-19, проте важливу інформацію опублікувала Всесвітня організація охорони здоров'я.

- Особливо важливі роз'яснення щодо допомоги вагітним:

- Необхідно проводити рентгенологічні дослідження так само, і як у невагітних жінок; це стосується рентгенографії та комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини. Така діагностика (особливо КТ грудної клітки) має важливе значення для оцінки стану хворого на COVID-19 і повинна проводитися за показаннями й не затримуватися через можливі ризики для плода. Захист живота може застосовуватися відповідно до стандартних положень протоколу.

- Моніторинг частоти серцевих скорочень плода слід оцінювати індивідуально, беручи до уваги гестаційний термін та стан матері. Якщо є показання з боку плода до термінового розродження, потрібно діяти згідно із протоколом, доки стан матері не стабілізується.

- Стабілізування стану матері перед пологами є пріоритетним завданням, так як і при інших невідкладних станах (наприклад, виражені симптоми пре-еклампсії).

- Індивідуальні ризики для конкретного випадку мають бути розглянуті мультидисциплінарною групою з метою визначення, який спосіб є оптимальним для родорозршення, чи можуть знадобитися реанімаційні заходи, чи є серйозна загроза для плода. Індивідуальна оцінка має враховувати: стан матері, стан плода, потенційні ризики в післяпологовому періоді. Пріоритетним при цьому завжди має бути благополуччя матері.

- Немає жодних переконливих доказів, які б вказували на те, що стероїдна терапія, яка зазвичай показана для дозрівання легень плода, має негативний вплив у контексті захворювання на COVID-19. Тому слід вводити кортикостероїди за показаннями. Як і завжди, термінові пологи не є причиною відмови для введення кортикостероїдів.

Продовження на стор. 38.



E. Morris, P. O'Brien, G. Goodyear et al., Королівський коледж акушерів та гінекологів (RCOG)

# Коронавірусна інфекція (COVID-19) під час вагітності

**Інформація для медичних працівників, розроблена спеціалістами  
Королівського коледжу акушерів та гінекологів**

Продовження. Початок на стор. 35.

## 4. 8. 2. Надання медичної допомоги жінкам в інтранатальному періоді

- На додаток до рекомендацій, наданих у пп. 4.8 та 4.9.1, у жінок із захворюванням на COVID-19 середнього та важкого ступеня, які потребують допомоги в інтранатальному періоді, також рекомендується наступне:
- Команду неонатологів потрібно заздалегідь поінформувати про переведення дитини, народженої інфікованою жінкою.
- При виборі способу народження також слід приймати індивідуальне рішення на підставі відсутності протипоказань до будь-якого методу, крім пологів у воді (див. вище). За наявності показань із боку матері/плода до кесаревого розтину його проводять згідно із протоколами загальної практики.
- Згідно з опублікованими даними про 26 жінок із захворюванням на COVID-19 середнього та важкого ступеня й наявним гострим респіраторним дистрес-синдромом, потрібно проводити щогодинний контроль кількості введеної та виведеної рідини, спрямований на досягнення нейтрального водного балансу. Таким чином можна уникнути перенасичення організму рідиною під час пологів.

## 4. 9. Рекомендації щодо ведення післяпологового періоду

### 4. 9. 1. Неонатальний догляд

Існує обмежене число даних, у яких ішлося би про правила ведення новонароджених у постнатальному періоді, матері яких у III триместрі вагітності виявилися зараженими COVID-19. Немає жодних доказів (антенатального) вертикального

механізму передачі коронавірусу станом на 20 березня 2020 року. Натомість ЗМІ повідомляють, що така інформація є помилковою.

Згідно з опублікованими даними, китайські фахівці радять окремо ізолювати заражену матір та її дитину протягом 14 днів. Однак такими превентивними заходами щодо матері та здорової дитини не слід зловживати й не забувати про потенційний негативний вплив відлучення новонародженого від матері. Враховуючи вищеописані факти, ми радимо, щоб жінка та здорове немовля, які не потребують особливого догляду, перебували разом у ранньому постнатальному періоді.

Неонатологам рекомендується обговорити ризики/переваги із сім'єю, враховуючи індивідуальні особливості дитини. Ми наголошуємо, що дані вказівки можуть змінюватися з огляду на появу нових доказів.

Догляд за дітьми, народженими від матерів із підтвердженням COVID-19, має здійснюватися згідно з рекомендаціями RCPCH.

### 4. 9. 2. Годування немовлят

Результати тестування на COVID-19 зразків грудного молока виявилися негативними в шести дослідженнях (КНР); однак, враховуючи малу кількість випадків, ці докази слід трактувати з обережністю. Основним фактором ризику для немовлят на грудному вигодовуванні є тісний контакт із матір'ю, через що існує велика ймовірність передачі інфекції повітряно-крапельним шляхом. Спираючись на отримані дані, ми підкреслюємо, що користь від грудного вигодовування

переважає будь-які потенційні ризики передачі вірусу через грудне молоко. З матір'ю слід детально обговорити можливі ризики та переваги грудного вигодовування, враховуючи безпосередню близькість дитини. До цих положень можуть бути внесені зміни.

Жінкам, які бажають годувати грудьми, рекомендуємо дотримуватися чітких вказівок, що допоможуть запобігти зараженню дитини:

- Ретельно мийте руки перед взаємодією з дитиною, молоковідсмоктувачем або пляшечками для годування.
- Уникайте кашлю/чхань під час годування або під час перебування дитини поруч із вами.
- За можливості вдягайте маску на обличчя під час годування.
- Дотримуйтеся рекомендацій щодо очищення молоковідсмоктувача після кожного використання.
- Розгляньте питання, хто з вашого здорового оточення зможе допомогти з годуванням немовляти.

Жінкам, які годують сумішшю або молоком із пляшечки, рекомендується суворо дотримуватися правил стерилізації. Якщо під час перебування в лікарні жінка виявила бажання годувати грудним молоком, слід використовувати молоковідсмоктувач.

### 4. 9. 3. Повторна госпіталізація

Усім матерям та дітям, які потребують повторної госпіталізації для надання післяпологової акушерської або неонатальної допомоги в період самоізоляції у зв'язку з підозрою чи підтвердженням COVID-19, рекомендується заздалегідь зателефонувати в місцеве відділення й діяти відповідно до вказівок, описаних у п. 4.1. Місце госпіталізації буде залежати від необхідного рівня надання медичної допомоги для матері чи дитини.

## 5. Поради службам, що наглядають за жінками, які потребують ізоляції через наявність симптомів або перебувають на етапі відновлення після підтвердженого COVID-19

### 5. 1. Антенатальна допомога вагітним після підтвердження у них COVID-19

Планова допологова допомога, яка припадає на період самоізоляції, має надаватися після закінчення його терміну. Ніяких додаткових тестів проводити не потрібно.

Якщо у жінки попередній результат тестування на COVID-19 виявився негативним, наявність у неї характерної симптоматики дає підстави запідозрити хворобу.

Подальша антенатальна допомога має бути організована після закінчення періоду самоізоляції внаслідок інфікування.

Рекомендується проведення УЗД для спостереження за розвитком плода через 14 днів після зникнення симптомів гострого захворювання. Хоча на сьогодні немає доказів, що COVID-19 є фактором ризику затримки росту плода (ЗРП), у більш ніж половини (2/3) вагітних із SARS спостерігались ознаки ЗРП, а відшарування плаценти відзначалось у випадку із MERS, тому проведення УЗД є абсолютно виправданим.

## 6. Рекомендації з охорони праці для медичних працівників та вагітних під час пандемії COVID-19

Для всіх у Великій Британії діють вказівки про необхідність соціального дистанціювання, зменшення взаємодії між людьми, щоб зупинити поширення коронавірусу (COVID-19).

Останні положення рекомендують вагітним жінкам до 28-го тижня (у I-II

триместрах вагітності), які не мають супутніх захворювань, дотримуватися таких самих вказівок щодо дистанції між людьми, що рекомендовані для загальної популяції. За умови дотримання запобіжних заходів щодо дистанції в робочому середовищі на рівні з колегами, вагітні жінки (до 28-го тижня) можуть продовжувати працювати.

Однак вагітні в терміні >28 тижнів (III триместр) і ті, хто має супутні захворювання (порушення з боку серця, легень), можуть важче переносити хворобу, тому їм настійно рекомендується дотримуватися соціальної дистанції та з обережністю розглядати питання щодо праці.

У даному протоколі надаються вказівки вагітним жінкам, які працюють у медичних установах, щодо обмеження контактів з іншими людьми. Деякі з цих порад також стосуються вагітних із іншим професійним спрямуванням.

### 6. 1. Медичні працівники з терміном вагітності до 28 тижнів

Медичним працівникам неможливо повністю уникнути роботи з пацієнтами із COVID-19. Як і для всього медичного персоналу, використання ЗІЗ та оцінка ризиків відповідно до чинних рекомендацій забезпечать вагітним медичним працівникам захист від інфекції. Можливість проведення швидкого тестування на COVID-19 суттєво допоможе в організації роботи з надання допомоги, а дані рекомендації будуть оновлені належним чином, коли такі тест-системи будуть загальнодоступними.

Деякі робочі зони (наприклад, операційні зали, палати інтенсивної терапії) несуть більш високий ризик зараження для вагітних жінок через підвищену кількість АГП. Більш детально про це йдеться у публікації «Guidance on Infection Prevention and Control». Під час догляду за пацієнтами з підозрою/підтвердженням COVID-19 всім медичним працівникам у цих установах рекомендується використовувати належні ЗІЗ. Там, де це можливо, вагітним жінкам рекомендується уникати роботи з такими хворими.

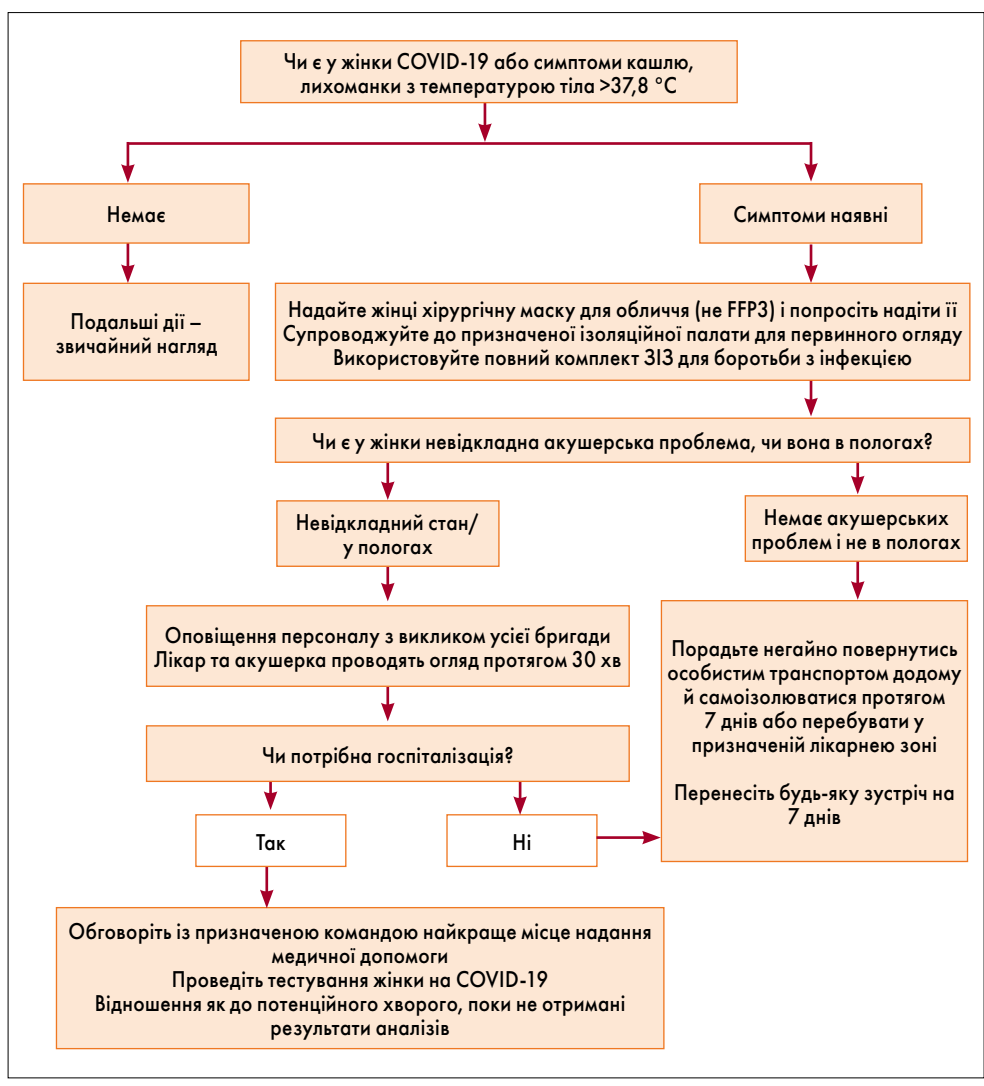
### 6. 2. Медичні працівники з терміном вагітності більше 28 тижнів або із супутніми захворюваннями

Вагітним жінкам після 28-го тижня гестації або за наявності супутніх захворювань, таких як хвороби серця або легень, рекомендується більш обережний підхід щодо організації робочого графіка. Жінки цієї категорії повинні працювати вдома, якщо це можливо, уникати взаємодії з будь-ким, хто має симптоми COVID-19, і значно зменшити непотрібні соціальні контакти. Для багатьох медичних працівників такі дії можуть вимагати складання гнучкого робочого графіка — наприклад, проведення консультацій у режимі аудіо-/відеозв'язку або взяття на себе адміністративних обов'язків. Всі роботодавці у сфері охорони здоров'я повинні розглянути питання про те, як максимізувати потенціал для роботи вдома.

Співробітники цієї групи ризику, які вирішили й надалі виходити на роботу, не повинні бути задіяні у догляді за пацієнтами. Керівництво може заохотити цих працівників до інших видів діяльності, таких як навчання або підготовка кадрів. Ці заходи дозволять багатьом вагітним медичним працівникам продовжувати свою активну професійну діяльність до початку відпустки у зв'язку з вагітністю та пологами.

Переклад з англ. **Наталі Довбенко**

За матеріалами <https://www.rcog.org.uk>  
Версія 4: опубліковано 21 березня 2020 р.



**Схема тактики надання медичної допомоги вагітним жінкам із підозрою  
або підтвердженням COVID-19 (розроблена М. Мооре)**





# VII Міжнародний конгрес неонатологів України

## «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні»\*

26-27 вересня відбувся довгоочікуваний VII Міжнародний конгрес неонатологів України «Досягнення і виклики у виходжуванні недоношених дітей в Україні» за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Асоціації неонатологів України. У конференц-залі готельного комплексу «Конгрес-хол» зібралося більше 500 запрошених вітчизняних та закордонних спеціалістів. Участь у конгресі взяли неонатологи, педіатри, дитячі неврологи, хірурги, анестезіологи та сімейні лікарі обласних управлінь охорони здоров'я, завідувачі та професорсько-викладацький склад профільних кафедр ВДНЗ України, провідні науковці НАМН України. У рамках форуму проходила виставка інноваційної медичної техніки, сучасних лікарських засобів для виходжування недоношених немовлят, лабораторних тестів та дитячого харчування. Чималий інтерес присутніх викликали доповіді, присвячені аналізу захворюваності новонароджених, результатам виходжування передчасно народжених дітей та системі ефективного катamnестичного спостереження у мегаполісі, особливостям ортопедичної патології неонатального періоду, діагностиці та лікуванню немовлят із синдромом збільшеної калитки, короткої кишки, вродженими вадами розвитку передньої черевної стінки, перинатальним предикторам розвитку серцевої недостатності та гострого пошкодження нирок, маркерам спадкових порушень обміну речовин, ролі медико-генетичного консультування в діагностиці синдромальних форм вродженої патології, стимуляційним технологіям у формуванні фахової компетентності неонатолога, унікальним клінічним випадкам у періоді новонародженості (гемофілія А, SLO-синдром).

Урочисте відкриття розпочалося з презентації фільму, присвяченого 20-річчю Асоціації неонатологів України. З вітальним словом виступили президент Асоціації неонатологів України, доктор медичних наук, професор Тетяна Костянтинівна Знаменська, президент Національної академії медичних наук України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Віталій Іванович Цимбалюк, Уповноважений Президента України з прав дитини Микола Миколайович Кулеба, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Геннадійович Антипкін, президент Польського товариства неонатологів, доктор медичних наук, професор Марія-Катажина Боршевська-Корнацька. Завершилося відкриття святковим нагородженням почесними відзнаками за бездоганну медичну службу лікарів педіатрів-неонатологів з усіх куточків країни.

Про досягнення та перспективи діяльності Асоціації неонатологів України за останні 5 років у вступній промові розповіла президент Асоціації неонатологів України, доктор медичних наук, професор Тетяна Костянтинівна Знаменська.

— Основними напрямками роботи асоціації за 2015-2019 роки були науково-практична, освітня, організаційно-законодавча, видавнича, публічна діяльність, соціальні проекти, міжнародне співробітництво та співробітництво з громадськими організаціями. Для підвищення рівня знань лікарів та ознайомлення зі світовими стандартами, новими технологіями діагностики та лікування новонароджених, успішного впровадження в практику передового досвіду закордонних колег асоціація організувала та провела на території України 14 міжнародних науково-практичних конференцій, 9 національних науково-практичних конференцій, 1 національний конгрес, 26 онлайн-конференцій, у тому числі 4 для молодих вчених, присвячених актуальним проблемам неонатології. Щорічно в регіонах

проходять виїзні засідання з відпрацювання клінічних протоколів медичної допомоги новонародженим дітям. За сприяння національної професійної спілки неонатологи, хірурги, педіатри, акушери-гінекологи, генетики та фахівці суміжних дисциплін мають змогу активно долучатися до закордонних науково-практичних конференцій, конгресів, форумів. Вперше в рамках світового конгресу з перинатальної медицини Асоціація неонатологів України спільно з НАМН України організували секцію з неонатології, де поділилися своїми власними досягненнями (Грузія, 2015). У різних областях нашої держави відбулися навчальні семінари-тренінги за участю неонатологів, акушерів-гінекологів, дитячих анестезіологів, неонатальних сестер: «Стандарти інтенсивної терапії новонароджених», «РДС у недоношених новонароджених», «Ентеральне харчування недоношених дітей», «Малоінвазивні методи виходжування передчасно народжених дітей», «Актуальні питання неонатології», практичні тренінги з використання медичного обладнання. Ми й надалі плануємо проводити подібні освітні заходи. Великим здобутком стало отримання гранту від Chiesi Foundation на підготовку команди інструкторів для навчальних тренінгів по Україні «Надання первинної реанімаційної допомоги передчасно народженим дітям» (2016-2018). У рамках німецько-української програми «Україна. Здоров'я дітей» (2016-2017) було проведено 6 семінарів з основних напрямків неонатальної допомоги з відомими фахівцями Німеччини. Правління та провідні члени асоціації є ініціаторами реорганізації медичної допомоги новонародженим в Україні завдяки тісній консолідації з центральними та місцевими органами державної влади. Протягом чотирьох років Асоціація неонатологів України брала активну участь у розробці стратегічних документів, орієнтованих на зниження інвалідності та охорону здоров'я дітей, у складі робочих груп комітету з питань сім'ї, молодіжної політики, спорту і туризму; комітету з підготовки та проведення парламентських слухань на теми «Сімейна політика



України — цілі і завдання», «Права дитини в Україні: забезпечення, підтримка, захист». Представники неонатальної спілки успішно реалізували на законодавчому рівні при Офісі Президента України важливі пропозиції щодо Національної стратегії реформування системи інституційного догляду та виховання дітей на 2017-2026 роки та плану заходів з реалізації її I етапу. За останні 5 років було проведено безліч робочих зустрічей із головами обласних державних адміністрацій та департаментів охорони здоров'я з питань реорганізації неонатологічної служби в Київській, Закарпатській, Волинській, Львівській, Чернівецькій, Івано-Франківській, Рівненській, Харківській областях та м. Харкові. Завдяки тісній співпраці з Польським товариством неонатологів на чолі з президентом Марією-Катажиною Боршевською-Корнацькою в Україні були юридично легалізовані польські стандарти надання медичної допомоги новонародженим. Відповідно до вимог Державного експертного центру МОЗ України мультидисциплінарні групи провідних українських вчених розробили, адаптували та впровадили у практику наступні стандарти: «Ентеральне харчування недоношених дітей», «Респіраторний дистрес-синдром у недоношених дітей», «Збирання, зберігання, транспортування, обробка та банкінг донорського жіночого молока». Підготовлені до опублікування національні клінічні рекомендації та уніфіковані протоколи згідно зі стандартами Європейської фундації допомоги новонародженим і грудним дітям (European Foundation for the Care of Newborn Infants, EFCNI) — «Ранній сепсис новонароджених», «Некротизуючий ентероколіт», «TORCH-інфекції», «Жовтяниця новонароджених», «Відкрита артеріальна протока», «Парентеральне харчування», «Паліативна допомога», «Здоровий новонароджений». Асоціація підписала низку міжнародних договорів про співробітництво із професійними педіатричними та перинатальними товариствами Польщі, Німеччини, Вірменії, Молдови, Грузії, Австрії для обміну досвідом, новою науково-практичною інформацією, результатами клінічних досліджень, організації спільних семінарів-тренінгів медичного спрямування, створення сучасних симуляційних центрів, впровадження інноваційних технологій у родопоміччі заклади та відділення виходжування малюків нашої країни. У 2017 році ратифікований меморандум про співпрацю Асоціації неонатологів України з Федеральним міністерством охорони здоров'я Німеччини для

підготовки мультидисциплінарної команди спеціалістів із соціальної педіатрії до роботи в катamnестичних центрах (кабінетах). Завдяки об'єднаним зусиллям американських колег із LDS Charities, фахівців НАМН та Спілки неонатологів розпочато масштабний американсько-український проект із первинної реанімації новонароджених (2018-2020). Наразі підготовлено 10 національних інструкторів-тренерів та 160 фахівців відповідно до останніх міжнародних рекомендацій американської кардіологічної асоціації та американської академії педіатрів, проведені дводенні тренінгові курси з відпрацюванням практичних навичок із надання первинної реанімаційної допомоги новонародженим у 7 регіонах України (Київській, Харківській, Донецькій, Луганській, Сумській, Львівській областях та м. Києві). По закінченні семінарів-тренінгів у медичні установи безкоштовно передані навчальні посібники, манекени та базове реанімаційне обладнання для самостійного відпрацювання практичних навичок. У минулому році Асоціація неонатологів взяла безпосередню участь у сесії членів Союзу європейських неонатальних і перинатальних товариств (Union of European Neonatal and Perinatal Societies, UENPS) та засіданні спільної ради UENPS, результатом яких став вступ української спільноти до UENPS. Асоціація підтримала ініціативу EFCNI у реалізації європейських стандартів догляду за новонародженими в Україні.

Асоціація неонатологів ініціювала відкриття першого в Україні банку грудного молока в Київському міському перинатальному центрі. Наразі проведено перемовини з керівниками восьми обласних адміністрацій щодо створення аналогічних банків у регіонах. Асоціація активно долучається до різноманітних соціальних проектів, співробітництва із громадськими організаціями та благодійними фондами. Підписаний меморандум про співпрацю та взаємодію з ВБО «Даун-синдром» для запровадження високопрофесійного, компетентного й гуманного інформування батьків про діагноз дитини, підвищення ефективності медичного обслуговування осіб із цією генетичною патологією.

За участю провідних спеціалістів асоціації підготовлені та видані навчальні посібники «Неонатологія з позиції сімейного лікаря», «Шок у новонароджених», «Некротизуючий ентероколіт у новонароджених».

Підготувала **Вікторія Бандалетова**



\* Газета «Здоров'я України», Тематичний номер «Педіатрія», 2019, №4.





- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ\*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕНОРЕЮ, ОЛІГОМЕНОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН, ЯКИЙ ВИЗНАНО ПРЕПАРАТОМ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ В НАЦІОНАЛЬНОМУ КОНСЕНСУСІ ПО ВЕДЕННЮ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ \*\*



# ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін

ДОСТИНЕКС (каберголін), таблетки по 0,5 мг; 2 або 8 таблеток у скляному флаконі. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин; після народження мертвого плода або абортів. Лікування гіперпролактинемічних станів – порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т. ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією – основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. Протипоказання: Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу або до будь-яких алкалоїдів ріжків. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легенів, перикарда та заочеревинного простору. Каберголін протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю та вагітним з гестозом. Каберголін не слід застосовувати одночасно з антипсихотичними лікарськими засобами або жінкам з післяродовим психозом в анамнезі. Каберголін протипоказаний для довготривалого лікування, якщо є ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування. Спосіб застосування та дози: Інгібування/пригнічення фізіологічної лактації: Достинекс слід застосовувати протягом першого дня після пологів. Рекомендована терапевтична доза препарату становить 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг), що приймається однократно. Для пригнічення лактації, що вже встановилася, рекомендований терапевтичний режим дозування становить 0,25 мг (1/2 таблетки по 0,5 мг) кожні 12 годин протягом 2 днів (загальна доза – 1 мг). При гіперпролактинемії рекомендована стартова доза – 0,5 мг 1 раз/тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази/тиждень (наприклад, у понеділок та четвер). Підвищувати тижневу дозу слід поступово, бажано – на 0,5 мг/тиждень щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза – 1 мг/тиждень і може коливатися у діапазоні 0,25 мг – 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза > 1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. Побічні ефекти: Безсимптомне зниження артеріального тиску, постуральна артеріальна гіпотензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрити, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астенія/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з

тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю, пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними психічними, особливо психотичними захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату необхідний регулярний моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення – запобігати її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. Фармакологічні властивості: Каберголін – дофамінергічне похідне ріжків з сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. Категорія відпуску: За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 05.02.2019 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні, 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, БЦ «Horizon Park» Тел. (044) 391-60-50.

Література:

\*- С. Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии.

Практическая медицина. Москва 2010-90с.

\*\*-. Ефименко О.А. Агонисты дофаминовых рецепторов: 6 мифов про лечение гиперпролактинемии. Газета "Здоров'я України" тематичний номер, жовтень 2018

PP-DOS-UKR-0055

