



Акушерство

Гінекологія

Репродуктологія



№ 2 (58) 2024
12 750 примірників*
Передплатний індекс
89326



Все буде
Україна!



Член-кореспондент НАМН
України

Тетяна Татарчук

**VI Українська фахова
школа з гінекологічної
та репродуктивної
ендокринології**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук

Ольга Єфіменко

**Менопаузальна
гормональна терапія
у жінок з онкологічними
захворюваннями в анамнезі:
виклики та перспективи**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук

Наталія Данкович

**Зайві кілограми – зайві
клопоти: як ожиріння
впливає на фертильність**

Читайте на сторінці **21**



Кандидат медичних наук

Валерій Зукін

**Репродуктивна
медицина: на перехресті
науки та практики**

Читайте на сторінці **12**

Стандарт медичної
допомоги



Сифіліс

Читайте на сторінці **26**

НІМЕСУЛІД №1 В УКРАЇНІ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ²

НІМЕСУЛІД нїмесулїд

Апельсиновий смак

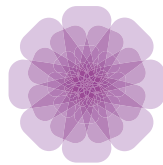
1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М 01А Х17 «Нїмесулїд» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmprog" ТОВ "Проксіма Рїсерч", 2009–2023. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Нїмесил[®], затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №UA/9855/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 ододозовий пакет по 2 г гранули містять нїмесулїду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменорей. Рїшення про призначення нїмесулїду повинно прийматися на основі оцїнки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Нїмесулїд слїд застосовувати тїльки у якості препарату другої лїнії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг нїмесулїду (1 ододозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Нїмесилом – 15 дїб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до нїмесулїду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нїрок, порушення функції печїнки та ін. **Побічні дїї.** Запаморочення, лїбильність артеріального тиску, диспїсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторїос Менарїні С.А./Laboratorios Menarini S.A. **Мїсцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним перелїком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Нїмесил[®]. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Нїмесил[®], затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемї/А.Менарїні Україна ГМБХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88. UA-NIM-02-2024-V1-Print. Дата затвердження 12.02.2024.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



PAPILOCARE®

Вагінальний гель

НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



Перша терапія з підтвердженими клінічними даними, призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки

ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE:

ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ГЕЛЬ PAPILOCARE®? Гель PapiLocare® призначений для: • контролю та допомоги в реепітелізації зони трансформації шийки матки для запобігання ризику ураження, викликаного ВПЛ (LSIL); • застосування в якості допоміжного лікування інтраепітеліальних уражень, викликаних ВПЛ; • відновлення та допомоги у реепітелізації уражень слизової оболонки шийки матки та піхви; • лікування сухості слизової оболонки шийки матки та піхви; • відновлення балансу вагінальної мікробіоти; • поліпшення загального стану піхви; • створення умов для швидкого загоєння подряпин, спричинених запаленням або свербіжем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ГЕЛЮ PAPILOCARE®? Основними інгредієнтами є: • компоненти, що дозволяють утворювати мукоадгезивний гель на слизовій оболонці шийки матки та піхви, створюючи на ній захисну плівку, що сприяє бар'єрній дії продукту; • ніосомі гіалуронової кислоти, що мають зволожуючу дію, допомагають підтримувати еластичність тканини; • ніосомі β-глюкана: їхні антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність шкіри та слизових оболонок; • фітосомі Centella asiatica, дія яких спрямована на відновлення ураженої слизової оболонки; • екстракт Coriolus versicolor з реепітелізуючою та відновлювальною дією при ураженнях і мікропошкодженнях шийки матки та піхви; • екстракт Neem, що має пом'якшуючі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • BioEcolia®, пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти в зоні шийки матки та піхви; • екстракт Aloe vera, що має зволожуючу, реепітелізуючу й відновлювальну дію для зони шийки матки та піхви.

ХТО МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ГЕЛЬ PAPILOCARE®? Застосування гелю PapiLocare® рекомендується жінкам (старше 18 років), інфікованим вірусом папіломи людини (ВПЛ), незалежно від того, чи є у них ураження, викликані вірусом (ASCUS або LSIL).

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ: Тривалість лікування становить 6 місяців, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс лікування. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: Слід застосовувати одну канюлю на добу впродовж 21 дня поспіль, а потім зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го по 6-й місяць): Слід застосовувати одну канюлю через день впродовж 21 дня. Рекомендація призупинити лікування за допомогою гелю PapiLocare® під час менструації пов'язана з комфортом пацієнта, а не з клінічною несумісністю. Бажано застосовувати гель PapiLocare® безпосередньо перед сном.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: Гель PapiLocare® не слід застосовувати людям з підвищеною чутливістю до будь-якого з його інгредієнтів. Якщо після застосування ви відчуваєте дискомфорт, припиніть використання продукту та зверніться до лікаря. Відсутні дані щодо застосування гелю PapiLocare® пацієнтами, які використовують вагінальні контрацептиви (наприклад, вагінальне кільце, жіночий презерватив). Тому гель PapiLocare® не рекомендується застосовувати жінкам, які використовують такі типи контрацептивів. У разі вагітності, перед використанням гелю PapiLocare® слід проконсультуватися з лікарем, і його застосування слід розглядати лише під пильним наглядом лікаря.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: PapiLocare® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалось жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована з моменту виведення продукту на ринок — це подразнення після нанесення, частота виникнення якого не перевищує одного випадку на 10 000. Ця реакція частіше зустрічається у жінок з дуже чутливою або значно пошкодженою областю статевих органів або в пацієнток у постменопаузі з високим рН піхви (рН 7). Якщо це станеться, збільшуйте інтервали між дозами (кожні 3 дні) та проконсультуйтеся з лікарем. **КЛІНІЧНІ ДАНІ** Було проведено кілька досліджень із застосуванням гелю PapiLocare®, які підтверджують його клінічну ефективність та безпеку.

ВИРОБНИК: PROCARE HEALTH IBERIA, S.L. Avda. Miguel Hernández 21, Bajo 46450 Benifaió (Valencia) Spain ПРОКЕР ХЕЛС ІБЕРІЯ, С.Л. Авда. Мігуель Хернандес 21, Бахо 46450 Беніфао (Валенсія) Іспанія;

УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК: ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм» Україна, 01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б.

Не є лікарським засобом. Реклама медичного виробу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Сертифікат про відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів № UA.MD.389-21 зареєстрований в Реєстрі 8 липня 2021 року. Чинний до 7 липня 2026 року.

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»: 01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



GEDEON RICHTER

Procure Health Naturally woman

◇ Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.

www.papilocare.com

Золадекс
 ПЕРЕЗАВАНТАЖЕННЯ гозерелін
 НЕОБХІДНЕ!



ЗОЛАДЕКС – ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ДЛЯ ПОВНОЦІННОГО ЖИТТЯ ЖІНКИ¹⁻⁴



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX[®]) 3,6 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/01; 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX[®]) 10,8 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/02; 3. В. О. Потапов. Міома матки у жінок із репродуктивними планами: досягнення максимальної ефективності терапії. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2021; 3 (44), 19-20. 4. А. В. Бойчук. Ендометріоз: сучасні гайдаїлки та практичний досвід лікування. Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія, 2020; 5 (41), 13-14.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX)
Склад: Золадекс 3,6 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 3,6 мг гозереліну-основи. Золадекс 10,8 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозереліну-основи. Фармакологічні властивості. Золадекс (D-Ser (But)6A2gly10LГ-РГ) є синтетичним аналогом природного лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГ-РГ). При постійному застосуванні Золадекс пригнічує виділення гіпофізом лютеїнізуючого гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. **Показання до застосування.** Золадекс 3,6 мг. Рак передміхурової залози. Лікування раку передміхурової залози у таких випадках: – лікування метастатичного раку передміхурової залози – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібно до ефекту хірургічної кастрації; – лікування місцеворозповсюдженого раку простати як альтернатива хірургічній кастрації – застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, подібно до ефекту застосування антиандрогену; – як ад'ювантна терапія до променевої терапії у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби; – як ад'ювантна терапія до радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання – застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби. Рак молочної залози. Лікування поширеного раку молочної залози, чутливого до гормонального впливу, у жінок у період перед- та перименопаузи. В якості альтернативи хіміотерапії в рамках стандартного лікування жінок у період перед/перименопаузи із естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Потоншення ендометрія. Для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією. Фіброми матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромами перед хірургічною операцією. При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції суперовуляції. **Золадекс 10,8 мг.** Рак передміхурової залози. Терапія раку простати, при якому можливий гормональний вплив. Ендометріоз. Терапія ендометріозу, включаючи полегшення симптомів, таких як біль, та зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Фіброми матки. Терапія фіброїдів, включаючи зменшення ушкоджень, покращення гематологічного стану та полегшення таких симптомів, як біль. Як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою полегшення операційної техніки і зменшення втрат крові при операції. Рак молочної залози у жінок у період перименопаузи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до гозереліну ацетату або до будь-якої з допоміжних речовин. Період вагітності або годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які повідомлялося під час терапії Золадексом дуже часто (≥ 1/10 пацієнтів), є зменшення лібідю, припливи, гіпергідроз, акне (у жінок), еректильна дисфункція, вульвовагінальна сухість, збільшення грудей (у жінок) та реакції у місці введення. **Спосіб застосування та дози.** Золадекс 3,6 мг. Одну капсулу препарату Золадекс 3,6 мг вводять підшкірно у передню черевну стіну кожні 28 днів. Золадекс 10,8 мг. 1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стіну кожні 12 тижнів. Більш детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Застосування агоністів ЛГ-РГ може призводити до зниження мінеральної щільності кісток. Попередні дані свідчать, що застосування у чоловіків бісфосфонатів на додачу до агоністів ЛГ-РГ може зменшувати втрату мінералів кісток. Існуючі дані свідчать, що у більшості жінок щільність кісток відновлюється після припинення застосування препарату. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 1 капсулі у шприц-апликаторі із захисним механізмом; по 1 шприцу в конверті з прикріпленим пралоцеєм-анотцією з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці. **Ця інформація для лікарів.** Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії Астразенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «Астразенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). **Україне-MedInfo@astrazeneca.com.** Реєстраційне посвідчення Золадекс 3,6 мг UA/4236/01/01; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Реєстраційне посвідчення Золадекс 10,8 мг UA/4236/01/02; термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2020. Текст складено згідно з Інструкціями для медичного застосування, затвердженими Наказом МОЗ України №1609 від 15.07.2020 та змінними затвердженнями Наказом МОЗ України №1982 від 03.11.2022. ЗОЛАДЕКС — торгова марка, власність компанії Астразенка. © Астразенка 2006–2023. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Астразенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. СімТ Прахових, 54, 5-й поверх, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

Ендометріоз: як розпізнати «маски» хвороби та обрати правильну тактику лікування

Ендометріоз — дисгормональне захворювання з доброякісним вогнищевим розростанням тканини, подібної за структурою до тканини ендометрія, за межі порожнини матки, яке супроводжується больовим синдромом, безпліддям та іншими ускладненнями. Діагностика та лікування ендометріозу часто є утрудненими через різноманітність клінічних проявів та індивідуальні особливості пацієнок. У рамках Української фахової школи з гінекологічної та репродуктивної ендокринології (USGRE) за участю Міжнародної асоціації гінекологів-ендокринологів (ISGE) головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», доктор медичних наук, професор **Наталія Феофанівна Захаренко** представила доповідь «Ендометріоз: приховані ознаки хвороби та алгоритм діагностично-лікувальної тактики».

Ключові слова: ендометріоз, тазовий біль, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, прогестагени, комбіновані оральні контрацептиви, гозерелін, Золадекс.



Н.Ф. Захаренко

Для ілюстрації складності діагностики та лікування ендометріозу спікер презентувала клінічний випадок із власної практики, у якому розглянула тактику ведення молодшої жінки з цієї патологією.

Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 36 років, госпіталізована в ургентному порядку зі скаргами на біль унизу живота напередодні менструації.

З анамнезу: біль унизу живота турбує часто, особливо посилюється перед і під час менструації. Болісні місячні відмічаються із самого початку їх встановлення (менархе у 12 років). Приймала комбіновані оральні контрацептиви (КОК) із 17 до 27 років, поки не вийшла заміж.

Через 2 роки після пологів була прооперована у зв'язку з болісним утворенням у ділянці післяопераційного рубця. Отримала гістологічний діагноз: «Ендометріоз рубця». Було призначено лікування: приймала КОК протягом року, почувалася добре.

Останні 3 роки турбує постійний біль унизу живота, статеве життя стало практично неможливим. Останні 6 міс досить часто траплялись посткоїтальні кров'яністі виділення. Звернулася до гінеколога у зв'язку зі значним посиленням болю, що став нестерпним й іррадіював у задній прохід.

Об'єктивно: при гінекологічному огляді було виявлено вогнище субепітеліального ендометріозу шийки матки, болючість при пальпації матки та придатків, замуровані склепіння піхви. Ультразвукове дослідження органів малого таза показало ознаки аденоміозу, двобічні ендометріоми яєчників і субепітеліальний ендометріоз шийки матки.

Пацієнтці було проведено ургентне лапароскопічне втручання.

Лапароскопічна картина: адгезіолізис, видалення ендометрію, вогнищ ретроцервікального та субепітеліального ендометріозу, ексцизія ендометріювального вогнища шийки матки.

Представлений клінічний випадок важливий із декількох причин:

- Ілюструє складність і різноманітність проявів ендометріозу. У пацієнтки спостерігалось ураження різних локалізацій: екстрагенітальний ендометріоз (рубця), внутрішній (аденоміоз) та зовнішній генітальний ендометріоз. Це підкреслює необхідність ретельного обстеження й індивідуального підходу до ведення кожної пацієнтки з цим діагнозом.

- Демонструє важливість своєчасної діагностики та адекватного лікування ендометріозу. Пацієнтка страждала від симптомів захворювання протягом тривалого часу (із 17 років), що негативно впливало на якість її життя. Затримка діагностики й лікування могла сприяти прогресуванню захворювання та розвитку ускладнень.

Згідно із сучасними рекомендаціями Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022), для лікування ендометріозу можуть застосовуватися різні методи терапії, у тому числі НПЗП, гормональні засоби та хірургічне лікування або їх комбінація (Besker С.М., 2022). Незважаючи на те що НПЗП та хірургічне втручання відіграють важливу роль у лікуванні ендометріозу, гормональна терапія залишається наріжним каменем довгострокового менеджменту цього захворювання. Гормональні препарати мають патогенетичне обґрунтування при ендометріозі, оскільки вони здатні пригнічувати ріст і розвиток ендометріювального вогнища, зменшувати запалення та больовий синдром.

При виборі гормональних препаратів необхідно враховувати побажання та індивідуальні особливості пацієнтки,

профіль побічних ефектів, ефективність і вартість лікарських засобів. КОК і прогестагени розглядаються як препарати першої лінії. Прогестагени доступні у формі пероральних препаратів, внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) або підшкірного імплантата з етоногестрелом. Агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) є ефективними засобами для лікування ендометріозу, але розглядаються як друга лінія терапії через більш виражені побічні ефекти та вплив на мінеральну щільність кісткової тканини.

Ендометріоз є естроген-залежним захворюванням, при якому спостерігаються зміни в регуляції та дії естрогенів на клітинному й молекулярному рівнях. Відомо, що ендометріоз характеризується відносно гіперестрогенією та зниженою чутливістю до прогестерону. Естрогени стимулюють ріст ендометріювального вогнища, запалення та больові відчуття. Домінування естрогенів зумовлено підвищенням локального синтезу та збільшенням активності естрогенних рецепторів в ендометріювальних клітинах. Естрогени підтримують хронічний запальний процес і сприяють проростанню ендометріювальної тканини в очеревину (Vannuccini S., 2022). Враховуючи ключову роль естрогенів у розвитку та прогресуванні ендометріозу, гормональна терапія, спрямована на зниження їх рівня або блокування дії, є патогенетично обґрунтованою. Агоністи та антагоністи ГнРГ викликають стан гіпоестрогенії та пригнічують ріст ендометріювального вогнища (рисунк).

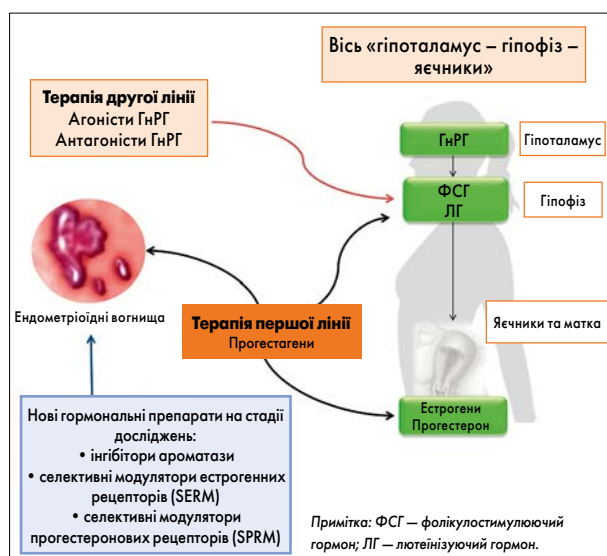


Рис. Гормональні мішені сучасних препаратів для лікування ендометріозу (адаповано за Vannuccini S., 2022)

Систематичний огляд та метааналіз A. Samy et al. (2021) продемонстрував, що агоністи ГнРГ забезпечують швидший клінічний ефект у зменшенні болю, ніж інші гормональні препарати. Згідно з отриманими даними, ефективність полегшення тазового болю в межах 6 міс від початку лікування: агоністи ГнРГ (відношення шансів [ВШ] 0,75) > ВМС-ЛНГ (ВШ 0,73) > діногест (ВШ 0,65). Результати продемонстрували, що агоністи ГнРГ отримали найвищий рейтинг у лікуванні дисменореї та диспареунії в межах 3 міс (ВШ 1,00 та 0,65 відповідно) і були найбільш ефективними у зменшенні менструального тазового болю в межах 3 міс (Samy A., 2021).

Згідно з рекомендаціями ESHRE (2022), для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, можуть застосовуватися агоністи ГнРГ (сильна рекомендація), антагоністи ГнРГ (слабка рекомендація) та інгібітори ароматази (сильна рекомендація, але з урахуванням побічних ефектів).

У дослідженні, проведеному M. Thabet et al. (2019), було проаналізовано ефективність застосування агоніста ГнРГ гозереліну (Золадекс) у лікуванні ендометріозу післяопераційного рубця. У дослідження було включено 14 пацієнок, які отримували Золадекс у дозі 3,6 мг підшкірно кожні 28 днів протягом 6 місяців. Відповідно до отриманих

результатів, після 6 міс лікування гозереліном спостерігалось статистично значуще зменшення інтенсивності болю за ВАШ із 8,0 (6,0-10,0) до 2,0 (0-8,0) балів ($p=0,001$). Середні розміри солідних уражень зменшилися із $2,17 \pm 0,48$ см до $1,48 \pm 0,47$ см ($p<0,001$), а середні розміри кістозних уражень — із $2,61 \pm 0,76$ см до $1,95 \pm 0,72$ см ($p<0,001$). У 6 (42,9%) пацієнок було досягнуто задовільного клінічного ефекту лише на фоні медикаментозної терапії, що дозволило уникнути хірургічного втручання.

Отримані дані свідчать на користь застосування гозереліну (Золадекс) при лікуванні рубцевого ендометріозу, оскільки препарат ефективно полегшував біль, зменшував розміри кістозних уражень об'ємом $\leq 2,65$ см і гетерогенних уражень об'ємом $\leq 2,05$ см, що дозволяло відкласти хірургічне втручання і мінімізувати обсяг видалення тканин.

Післяопераційний період

У післяопераційному періоді пацієнтці було призначено агоніст ГнРГ гозерелін (Золадекс) у дозі 10,8 мг підшкірно, КОК протягом 1 міс, вагінальні супозиторії з повідон-йодом № 14. Контроль лікування — через 3 місяці.

Враховуючи високу частоту рецидивів ендометріозу після хірургічного лікування (до 72%), важливим є призначення довготривалої протирецидивної гормональної терапії в післяопераційному періоді. Агоністи ГнРГ, зокрема гозерелін (Золадекс), є варіантом вибору для профілактики рецидивів захворювання. Відповідно до сучасних даних, у разі призначення агоністів ГнРГ після операції ефективнішим є лікування впродовж 6 міс, ніж 3 міс, на основі результатів метааналізу 7 клінічних досліджень (Erika P., 2021). Дана рекомендація заснована на доказах того, що агоністи ГнРГ зв'язуються з рецепторами ГнРГ і в перші 10 днів лікування стимулюють гіпофіз до продукування ЛГ і ФСГ. Згодом через безперервний вплив на рецептори відбувається зниження їх регуляції, внаслідок чого пригнічується секреція ЛГ і ФСГ, а отже, і вироблення естрогенів яєчниками (Vannuccini S., 2022). Індукована гіпоестрогенія з подальшою аменореєю приводять до регресії ендометріювального ураження. Різні дослідники припускають, що агоністи ГнРГ також можуть безпосередньо впливати на вивільнення цитокінів, ангіогенез і проліферацію клітин (Eric S., 2022).

Контрольний огляд

Через 3 міс після початку терапії ендометріозу пацієнтка прийшла на повторний прийом для отримання другої ін'єкції агоніста ГнРГ гозереліну (Золадекс) в дозі 10,8 мг. Під час консультації жінка відмітила суттєве зниження інтенсивності болю, що свідчить про ефективність обраної терапевтичної стратегії.

Таким чином, ендометріоз є складним гінекологічним захворюванням, діагностика та лікування якого можуть становити значні труднощі, що зумовлено різноманітністю клінічних проявів, наявністю множинних вогнищ ураження, а також частим рецидивуванням. Вибір оптимальної терапевтичної стратегії має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнтки, локалізації та ступені поширеності ендометріювального вогнища, вираженості больового синдрому та репродуктивних планах жінки. Представлений клінічний випадок та сучасні дані, зокрема гайдлайн ESHRE, підтверджують ефективність застосування агоніста ГнРГ гозереліну (Золадекс) у лікуванні ендометріозу. Призначення препарату Золадекс повноцінним курсом (протягом 6 міс) сприяє суттєвому зменшенню інтенсивності тазового болю як одного з основних клінічних проявів ендометріозу, знижує ризик рецидиву захворювання та значно покращує якість життя.

Підготувала Анна Сочнева

Патологія шийки матки: активне спостереження чи пасивна бездіяльність?

Патологія шийки матки, зокрема цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), асоційована з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ), є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні цієї патології, показники захворюваності та смертності від раку шийки матки (РШМ) залишаються високими. У рамках майстер-класу «Сучасні репродуктивні технології – акушерсько-гінекологічні та перинатальні аспекти. Методи діагностики та лікування генітального ендометріозу», який відбувся 14–15 березня, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Ауріка Альбертівна Суханова представила доповідь «Патологія шийки матки: активне спостереження чи пасивна бездіяльність?», у якій висвітлила тему патології шийки матки, зокрема проблему ВПЛ-інфекції та її зв'язку з розвитком РШМ.

Ключові слова: патологія шийки матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, ВПЛ-інфекція, рак шийки матки, вагінальний гель Papilocare®.



Актуальність проблеми патології шийки матки зумовлена кількома факторами. По-перше, низка ускладненість, що виникають у цієї категорії пацієнок, зокрема з боку репродуктивної сфери, становлять не лише медичний, а ще й соціально-економічний тягар, оскільки значною мірою впливають на демографічну ситуацію та економіку країни. По-друге, незважаючи на наявність ефективних методів діагностики й лікування, показники захворюваності та смертності від РШМ залишаються високими. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, РШМ є четвертим за поширеністю у світі видом раку у жінок, який уражає понад 600 тис. осіб щорічно. Такий показник свідчить про недостатню ефективність існуючих підходів до профілактики та ранньої діагностики цієї патології.

Особливості ВПЛ-інфекції

ВПЛ-інфекція, яка є основним етіологічним фактором розвитку CIN, має ряд особливостей, які утруднюють її діагностику та лікування. ВПЛ характеризується високою контагіозністю і передається переважно статевим шляхом. Згідно із сучасними даними, понад 80% жінок інфікуються ВПЛ протягом перших двох років після початку статевого життя, причому 20% із них – за наявності лише одного статевих партнерів.

Однією з найважливіших особливостей ВПЛ-інфекції є здатність до тривалої персистенції в організмі без клінічних проявів. Вірус може знаходитися в латентному стані протягом багатьох років, що ускладнює його своєчасне виявлення та елімінацію інфекції. Крім того, ВПЛ має онкогенний потенціал, особливо віруси високого канцерогенного ризику, яких наразі виділяють близько 28 типів, два із яких (тип 16 і 18) є відповідальними за більшість видів раку, пов'язаних із ВПЛ-інфекцією. Разом із цим остання впливає на фертильність і перебіг вагітності. Доведено, що ВПЛ призводить до підвищення рівня безпліддя, частоти ендометріозу та запальних захворювань органів малого таза. Сучасні дані також свідчать, що ВПЛ-інфекція під час вагітності пов'язана з несприятливими наслідками, такими як мимовільний викидень, передчасні пологи, аномалії плаценти та внутрішньоутробне

обмеження росту плода. Окрім того що ВПЛ є онкогенним (а отже, пов'язаним із ризиком РШМ під час вагітності), вертикальна передача його плоду/новонародженому може спричинити неонатальні інфекції, особливо рецидивуючий оральний і респіраторний папіломатоз із ювенільним початком.

Патогенез CIN і РШМ, асоційованих із ВПЛ, є складним, багатоетапним процесом. ВПЛ інфікує базальні клітини епітелію шийки матки, де вірусна ДНК може інтегруватися в геном клітини-господаря. Це спричиняє порушення регуляції клітинного циклу та апоптозу, що, у свою чергу, може призводити до розвитку CIN різного ступеня тяжкості. За відсутності адекватного лікування CIN може прогресувати до РШМ. Спікер нагадала, що зв'язок між інфікуванням ВПЛ та розвитком РШМ довів німецький медик і вчений Гаральд цур Гаузен, за що 2008 року був удостоєний Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини.

Стадії дисплазії шийки матки при ВПЛ-інфікуванні починаються з плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) і можуть прогресувати до ураження високого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) та інвазивного РШМ. LSIL, також відоме як CIN 1, характеризується незначними змінами в епітелії шийки матки, які часто є зворотними й можуть регресувати самостійно. Однак у деяких випадках LSIL може прогресувати до HSIL (CIN 2-3), що характеризується більш вираженими змінами епітелію та вищим ризиком виникнення інвазивного раку. Важливо відзначити, що на розвиток та прогресування CIN можуть впливати різні фактори, такі як стан імунної системи, гормональний фон, наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, та інші. Тому при веденні пацієнок із CIN необхідно враховувати не лише ступінь ураження епітелію шийки матки, а й наявність супутніх факторів онкологічного ризику.

Сучасні стратегії терапії патології шийки матки

Вибір тактики лікування патології шийки матки залежить від ступеня ураження

епітелію, наявності супутніх факторів ризику та індивідуальних особливостей пацієнтки. При LSIL (CIN 1) тактика лікування зазвичай полягає в динамічному спостереженні з регулярним цитологічним і кольпоскопічним контролем. Важливо зазначити, що в багатьох випадках LSIL може регресувати самостійно протягом 12–18 міс, особливо в молодих жінок із хорошим імунним статусом. Однак у разі персистенції LSIL або за наявності факторів ризику прогресування необхідно розглянути можливість активного лікування.

При HSIL (CIN 2-3) лікувальна тактика зазвичай є більш агресивною і включає деструктивні та ексцизійні методи. Вибір конкретного методу залежить від ступеня й поширеності ураження, а також від анатомічних особливостей шийки матки та репродуктивних планів пацієнтки. Важливо враховувати той факт, що хірургічне лікування CIN може мати негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінки, особливо при застосуванні ексцизійних методів. Тому при виборі методу лікування необхідно враховувати не лише його ефективність, а й потенційні ризики та побічні ефекти.

Не менш важливою є терапія ВПЛ-інфекції, з якою асоційована CIN. Спікер зауважила, що елімінація ВПЛ із організму є ключовим елементом профілактики рецидивів CIN та розвитку РШМ і передбачає використання як системних, так і місцевих протівірусних препаратів, а також імуномодуляторів. При цьому лікування ВПЛ-інфекції має бути комплексним і тривалим. Відповідно до існуючих рекомендацій, для повної елімінації ВПЛ із організму необхідний курс терапії тривалістю не менше 3–6 міс, що зумовлено особливостями життєвого циклу вірусу та його здатністю до персистенції.

Сучасне лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки з підтвердженою ефективністю

Вагінальний гель Papilocare® (виробництво фармацевтичної компанії Gedeon Richter) – лікарський засіб, який є унікальною комбінацією семи натуральних компонентів, включаючи екстракт *Coriolus versicolor* – гриба, який широко використовується в традиційній китайській медицині, і *BioEcolia*® – пребіотика, який сприяє росту корисних бактерій, зокрема *Lactobacillus crispatus*. Останні дозволяють сформувати захисний бар'єр, що запобігає ризику інтеграції ВПЛ. Завдяки інноваційній технології, що поєднує дві форми – ніосомі та фітосомі, вагінальний гель Papilocare® забезпечує доставку активних компонентів безпосередньо до місця ураження, покращує біодоступність і чинить пролонговану дію.

Механізм дії вагінального гелю Papilocare® полягає в кількох ключових ефектах. По-перше, препарат сприяє елімінації ВПЛ із організму, що є необхідною умовою для ефективного лікування CIN і профілактики її рецидивів. По-друге, лікарський засіб чинить протизапальну й регенеративну дію на слизову оболонку шийки матки, що сприяє відновленню нормальної структури та функції епітелію. По-третє, препарат нормалізує вагінальну мікробіоту, що має важливе значення для підтримки здорового стану шийки матки та профілактики інфекційних ускладнень.

Ефективність вагінального гелю Papilocare® була підтверджена в ході масштабного

клінічного дослідження J. Cortés et al. (2022), яке охоплювало п'ять країн і було презентоване в рамках щорічної наукової зустрічі Британського товариства кольпоскопії та патології шийки матки (4–6 травня 2022 р.). Отримані результати показали, що застосування Papilocare® протягом 6-місячного періоду привело до елімінації ВПЛ (від 48 до 72%) з організму та регресії CIN (рисунок).

Далі спікер поділилася власним клінічним досвідом застосування вагінального гелю Papilocare® у пацієнок із CIN, асоційованою з ВПЛ-інфекцією.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка О., 38 років, звернулася зі скаргами на мажучі міжменструальні кров'яністі виділення. Менструальна функція в нормі: менархе з 12–13 років, цикли регулярні, з інтервалом у 26 днів, менструації тривалістю по 5 днів, помірні, безболісні. Вагітностей не було.

В гінекологічному анамнезі: носійство ВПЛ генотипів 16 та 56. За результатами ПАП-тесту виявлено CIN 1. На основі клінічних даних та результатів обстеження встановлено діагноз: «Дисплазія епітелію шийки матки легкого ступеня, асоційована із ВПЛ».

Рекомендовано лікування: застосування вагінального гелю Papilocare® за стандартною схемою – *reg vaginum* по одній канюлі на ніч протягом 21 дня з подальшим переходом на підтримуючу терапію (одна канюля через день протягом 5 міс). Уже через 3 міс терапії спостерігалася значна позитивна динаміка: за даними кольпоскопії відзначалося зменшення зони ураження, а за результатами цитологічного дослідження – регресія CIN до ASCUS (атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення). Через 6 міс лікування за даними кольпоскопії та цитології патологічних змін виявлено не було, а ПЛР-тест на ВПЛ був негативним.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Л., 45 років. Гінекологічний анамнез: менархе з 12 років, менструальні цикли по 5–7 днів, менструації помірні. Двоє пологів в анамнезі.

Дисплазія епітелію шийки матки легкого ступеня, діагностована у 2021 р. ВПЛ-носійство (генотипи 16, 31 – середнє вірусне навантаження; генотип 11 – високе вірусне навантаження). За результатами ПАП-тесту виявлено CIN 1. Установлено діагноз: «Дисплазія епітелію шийки матки легкого ступеня, асоційована з ВПЛ».

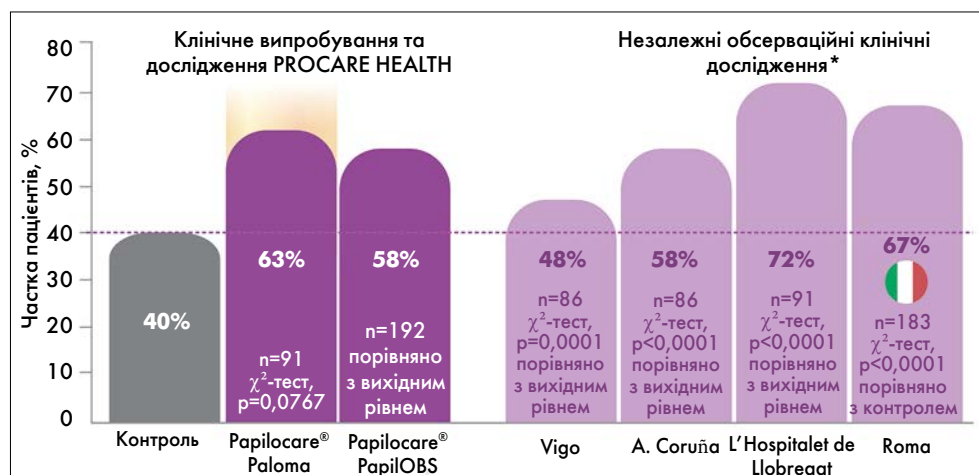
Рекомендовано лікування: вагінальний гель Papilocare® за схемою:

- 1-й місяць: застосовувати одну канюлю на добу впродовж 21 дня поспіль, потім зробити перерву на наступні 7 днів;
- із 2-го по 6-й місяць: застосовувати одну канюлю через день впродовж 21 дня.

Згідно з отриманими результатами, після 3 міс лікування Papilocare® спостерігалася повна регресія CIN та елімінація ВПЛ-типів. Через 6 міс лікування ПЛР-тест на всі типи ВПЛ був негативним, а за результатами кольпоскопії та цитології патологічних змін виявлено не було.

Отже, результати клінічних досліджень і практичний досвід ведення жінок із CIN, асоційованою з ВПЛ-інфекцією, демонструють, що вагінальний гель Papilocare® є ефективним і безпечним засобом консервативного лікування цієї категорії пацієнок, особливо молодого репродуктивного віку. Завдяки комплексному впливу на патогенетичні ланки захворювання препарат сприяє елімінації ВПЛ з організму, регресії CIN і відновленню нормальної структури та функції епітелію шийки матки.

Підготувала **Анна Сочнева**



Примітка: χ^2 -тест – метод статистичного аналізу, що використовується для визначення наявності значущого зв'язку між двома категоріальними змінними.

* Результати 4 незалежних обсерваційних досліджень (6 міс лікування Papilocare®) порівнювали з результатами рандомізованого відкритого паралельного контрольованого дослідження (Paloma: NCT04002154) та обсерваційного багатоцентрового проспективного однокогортного дослідження (PapilOBS: NCT04199260). Дослідження Vigo (проспективна однокогортна група): кліренс ВПЛ у 86 пацієнок, інфікованих високоонкогенними типами 16 і 18; A. Coruña (ретроспективне однокогортне дослідження) – у 86 жінок; L'Hospitalet de Llobregat (ретроспективне однокогортне дослідження) – у 91 жінки нормальна цитологія і/або кліренс ВПЛ; Roma (проспективне контрольоване дослідження): кліренс ВПЛ високоонкогенних типів – у 183 пацієнок; Paloma – у 91; PapilOBS – у 192.

Рис. Кліренс ВПЛ через 6 міс терапії вагінальним гелем Papilocare® за даними різних досліджень

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Редакційна колегія

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

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

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

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

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

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: **zu@health-ua.com**

Газету віддруковано в ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»,
вул. Фізкультури, буд. 30в, м. Київ, 03150

Підписано до друку: травень 2024 р.
Замовлення № 2400524. Наклад 12 750 прим.

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

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

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

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

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

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

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

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

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

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

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

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

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

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: **podpiska@health-ua.com**,
www.health-ua.com



www.health-ua.com

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!



З М І С Т

АКУШЕРСТВО

НПЗП у терапії післяпологового болю:

клінічно доведені ефективність і безпека

Поетапний мультимодальний підхід із застосуванням знеболювальних засобів, що дозволяє контролювати післяпологовий больовий синдром..... 32

ГІНЕКОЛОГІЯ

Ендометріоз: як розпізнати «маски» хвороби та обрати правильну тактику лікування

Н.Ф. Захаренко

Клінічний випадок ендометріозу, а саме приховані ознаки хвороби та алгоритм діагностично-лікувальної тактики..... 3

Патологія шийки матки: активне спостереження чи пасивна бездіяльність?

А.А. Суханова

Про патологію шийки матки, зокрема проблему ВПЛ-інфекції та її зв'язку з розвитком РШМ.... 5

Первинна дисменорея: сучасні підходи до фармакотерапії

В.І. Пирогова

Терапевтичні підходи застосування нестероїдних протизапальних препаратів, комбінованих оральних контрацептивів та інших методів при дисменореї..... 11

Сучасні принципи консервативного лікування ендометріозу у світлі сучасних гайдлайнів

Н.Я. Жилка

Застосування консервативної терапії ендометріозу відповідно до вітчизняних і міжнародних гайдлайнів..... 15

Стратегія ROSE у використанні малооб'ємної інфузійної терапії в практиці акушера-гінеколога

І.В. Лажно

Сучасне уявлення про інфузійну терапію, яка базується на концепції ROSE, та клінічні ситуації проведення пацієнтам інфузійної терапії у малих об'ємах..... 22

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Репродуктивна медицина: на перехресті науки та практики

«One Day Focus. Репродуктологія»

В.Д. Зукін, М.Г. Грищенко, І.О. Судомо та ін.

Обговорення найбільш суперечливих питань галузі: ефективність неінвазивної передімплантаційної генетичної діагностики, терапія із застосуванням збагаченої тромбоцитами плазми для реовенації яєчників та ін..... 12

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Менопаузальна гормональна терапія у жінок з онкологічними захворюваннями в анамнезі: виклики та перспективи

О.О. Єфіменко, А.С. Рекута

Дискусійні питання про призначення менопаузальної гормональної терапії пацієнткам з онкозахворюваннями в анамнезі..... 16

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології

Національна сесія Асоціації гінекологів-ендокринологів України (USGE)

Т.Ф. Татарчук, А. Дженаццані, Н.А. Володько, М.Ф. Анікусько

Незважаючи на виклики, пов'язані з війною, українські фахівці продовжують активну діяльність у галузі охорони жіночого здоров'я, зокрема в діагностиці та лікуванні гінекологічних і ендокринних розладів..... 8-10

Рекомендації з психометричного скринінгу перинатальної депресії

Перинатальна депресія може виникати як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді,

зумовлюючи відтерміновані наслідки для матері та дитини..... 18

Зайві кілограми – зайві клопоти: як ожиріння впливає на фертильність

Н.О. Данкович, Ю.В. Сілкина

Як наявність зайвої ваги у жінок і дисфункція жирової тканини впливають на розвиток неплідності через адипокіни..... 21

Вплив хіміотерапії на репродуктивну систему чоловіка

І.Я. Клявзунік

Методи допоміжних репродуктивних технологій, які дозволяють сім'ям реалізувати репродуктивні плани..... 25

Стандарт медичної допомоги «Сифіліс»..... 26-30

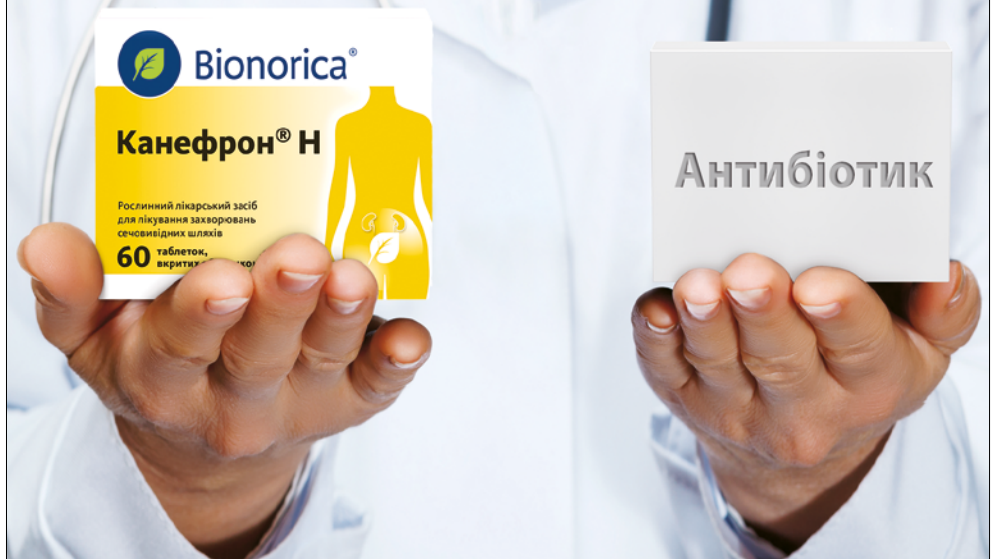
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Онкогінекологія: міжнародні дослідження..... 31

Березень – місяць обізнаності про ендометріоз..... 33



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



Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю
порівнянний з лікуванням антибіотиками

Склад Канефрону Н - спеціальний екстракт BNO 1040 (краплі), BNO 1045 (таблетки) з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку



Трава золототисячника



Листя розмарину



Корінь любистку

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. Краплі оральні: 100 г крапель 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. Краплі 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 трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження меншої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, в/о: Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021;

Канефрон® Н краплі оральні: Р.П. № UA/4708/01/01 від 20.10.2021.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88,

e-mail: info@bionorica.ua.



VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології

Національна сесія Асоціації гінекологів-ендокринологів України (USGE)



VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології (далі – Школа) є щорічною міжнародною освітньою подією, яка проводиться за участі та підтримки Всесвітньої федерації з ендокринної гінекології (ISGE). Незважаючи на виклики, пов'язані з війною, українські фахівці продовжують активну діяльність у галузі охорони жіночого здоров'я, зокрема в діагностиці та лікуванні гінекологічних й ендокринних розладів, розробці нормативних документів і стандартів, а також у співпраці з міжнародними організаціями. Школа є унікальною платформою для обміну досвідом, обговорення актуальних проблем та презентації найновіших досягнень у сфері гінекологічної та репродуктивної ендокринології. Захід об'єднує провідних вітчизняних і зарубіжних експертів, які діляться з колегами знаннями та практичними навичками.

Ключові слова: рак шийки матки, рак грудної залози, вірус папіломи людини, цервікальна патологія, скринінг, вакцинація проти ВПЛ.



Відкриваючи засідання Школи, член-кореспондент НАМН України, президент ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ

«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук наголосила на важливості проведення таких освітніх заходів, особливо в умовах війни, коли доступ до якісної медичної допомоги та післядипломної освіти може бути ускладнений. Спікер зазначила, що попри всі виклики вітчизняні фахівці галузі продовжують невтомно працювати задля збереження здоров'я жінок і забезпечення високих стандартів надання медичної допомоги.



До слів привітання долучився президент Міжнародної федерації товариств гінекологічної ендокринології (FISGE), доктор медичних наук Андреа Женаццані (Andrea Genazzani). Він висловив ширшу подяку українській нації за її активність і витривалість у ці важкі часи. Професор А. Женаццані наголосив, що українські медики, які демонструють неймовірну стійкість і відданість своїй справі незважаючи на всі труднощі, є прикладом для всього світу.

Далі учасники перейшли до першої секції Школи «Цервікальний скринінг в Україні: проблеми та шляхи їх вирішення. Чи це взагалі можливо в сучасних умовах війни», у рамках якої провідні експерти галузі обговорювали нагальні питання онкогінекологічної допомоги, зокрема скринінгу, в Україні.

Відкриваючи засідання секції, професор Т.Ф. Татарчук зауважила, що протягом останнього десятиліття спостерігається тривожна тенденція до зростання

захворюваності на рак серед молодших вікових груп. Якщо раніше онкологічні захворювання вважалися проблемою переважно старшого покоління, то сьогодні спостерігається «помолодшання» таких нозологій, як рак грудної залози (РГЗ) і рак ендометрія. Одним із ключових факторів, що сприяють цій тенденції, є хронічний стрес, рівень якого в Україні визнано одним із найвищих у світі (рис. 1).

Для вирішення проблеми зростання онкологічної захворюваності в Україні у грудні 2023 року було прийнято рішення Ради національної безпеки і оборони України щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень. На основі цього рішення розробляється Національна стратегія контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року.

Ключовими аспектами Національної стратегії є:

- забезпечення профілактики та ранньої діагностики раку;
- розробка комунікативної стратегії для інформування населення про переваги здорового способу життя, доступність регулярних обстежень і можливості ранньої діагностики;
- гарантування безкоштовної медичної допомоги у випадку виявлення онкологічних захворювань;
- створення мережі закладів для надання онкологічної допомоги.

Також було проведено заключне засідання робочої групи з розробки клінічної настанови й стандарту щодо скринінгу, діагностики раку шийки матки (РШМ) і ведення пацієнток із аномальними

результатами цервікального скринінгу. Ця робота тривала понад два роки й мала на меті створення документа, зрозумілого як для лікарів-гінекологів, так для і сімейних лікарів.



Проблему скринінгу РШМ у своїй доповіді продовжила президент ГО «Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології», завідувач кафедри онкології та медичної радіології Львівського

національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Наталя Антонівна Володько.

Спікер зазначила, що Україна вже третій рік перебуває у стані війни, і це робить кожне життя безцінним. За таких умов особливо важливо запобігати втрачати життя через хронічні захворювання і злоякісні новоутворення, особливо коли їм можна запобігти. Одним із таких захворювань є РШМ, який становить глобальну проблему громадського здоров'я.

Відповідно до сучасних даних, щороку у світі діагностується близько 600 тис. нових випадків РШМ, при цьому 340 тис. жінок помирають від цієї хвороби. РШМ є найпоширенішим видом раку серед жінок, інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЛ) і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). У 36 країнах РШМ посідає перше місце за захворюваністю, а в 23 – є основною причиною смерті серед жінок. За даними Національного канцер-реєстру,

у 2021 році в Україні на РШМ захворіло 3425 жінок, із них 1040 померло від цього захворювання. Наведені показники дещо нижчі, ніж у 2020 році: це пояснюється тим, що частина хворих виїхали за межі країни для лікування, тому зменшення кількості зареєстрованих випадків не свідчить про реальне зниження захворюваності.

У 2020–2021 роках показник занедбаності РШМ в Україні становив 30%, а в п'яти областях (Закарпатська, Одеська, Івано-Франківська, Чернівецька та Чернігівська) – 40%. Як наслідок, смертність протягом року після встановлення діагнозу досягала 20–26%. Ці дані свідчать про те, що кожна четверта жінка із РШМ помирала протягом 12 місяців після встановлення діагнозу. У 2021–2022 роках рівень занедбаності по Україні зріс до 36–40%, а в Чернівецькій області сягнув 62%. Водночас у Хмельницькій області цей показник становив лише 17%, що є результатом ефективної співпраці онкогінекологів і сімейних лікарів, а також належного ставлення до проблеми обласної адміністрації.

РШМ є серйозним викликом системі громадського здоров'я в Україні та світі. Незважаючи на наявність ґрунтовних знань про механізми виникнення й розвитку цього захворювання, показники занедбаності та смертності від РШМ залишаються високими. Особливо тривожним є той факт, що РШМ уражає жінок репродуктивного віку, займаючи перше місце за смертністю у віковій категорії 18–29 років. Україна має значний потенціал для ефективної боротьби з РШМ завдяки наявності висококваліфікованих спеціалістів і розвиненій культурно-освітній традиції. Ці фактори створюють сприятливі умови для реалізації стратегії профілактики та раннього виявлення РШМ, що відповідає загальносвітовим трендам.

Стратегія елімінації РШМ, розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), передбачає зниження захворюваності до рівня, коли дана патологія перестане бути глобальною проблемою громадського здоров'я, а стане рідкісною злоякісною пухлиною. Ця стратегія, прийнята у листопаді 2020 року, базується на принципах первинної профілактики й включає



Рис. 1. Асоціація хронічного стресу з онкологічною захворюваністю

чіткі рекомендації щодо її реалізації. При успішному впровадженні цієї стратегії протягом найближчих 50 років можна запобігти виникненню 12-13 млн випадків РШМ і досягти показника захворюваності 4 випадки на 100 тис. населення у світовій популяції.

Ключовим фактором канцерогенезу при РШМ є інтеграція геному ВПЛ у клітинний геном. Без цього процесу захворювання не розвивається. Розуміння зазначеного механізму лежить в основі світової стратегії боротьби з РШМ. Сучасні молекулярно-генетичні методи, такі як секвенування нового покоління, підтвердили факт інкорпорації геному ВПЛ у клітинний геном, що було вперше доведено німецьким ученим Гарольдом цур Гаузенном у 2008 році. Результати проекту Cancer Genome Atlas (2017) продемонстрували присутність геному ВПЛ у 95% досліджених зразків РШМ. Інкорпорація вірусного геному в геном клітин-господарів є ключовим фактором розвитку цервікального канцерогенезу. Незважаючи на очевидність цього факту, серед медичних працівників в Україні все ще зустрічаються хибні уявлення про причини виникнення РШМ.

Дослідження M. Elshami et al. (2024), проведене серед жінок у секторі Газа, виявило, що 40% із них пов'язують розвиток РШМ із факторами, не асоційованими із ВПЛ, такими як вживання води з пластикових пляшок, їжі зі штучними підсолоджувачами, використання мікрохвильових печей і проживання поблизу ліній електропередачі. Варто зазначити, що подібний рівень необізнаності зустрічається і серед гінекологів в Україні, що є неприпустимим з огляду на тривалу практику вакцинації проти ВПЛ у світі.

ВПЛ є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом. Протягом життя більшість людей інфікуються ВПЛ, але завдяки природним механізмам захисту організму, таким як клітинний імунітет і темп проліферації клітин, інфекція зазвичай елімінується протягом двох років. Однак у деяких випадках може відбуватися персистенція інфекції, реактивація або реінфекція. Сероконверсія спостерігається менш ніж у половині інфікованих осіб, а пороговий рівень антитіл, необхідний для захисту від ВПЛ, досі не визначений.

Дослідження, проведене в Україні, продемонструвало високу ефективність методу самозабору матеріалу для ВПЛ-тестування серед жінок, які стали внутрішньо переміщеними особами внаслідок війни. Із тисячі розповсюджених наборів для самообстеження 824 були повернуті, що свідчить про рівень відгуку у 82%. Серед обстежених жінок 17% виявилися ВПЛ-позитивними, тобто такими, які потребували подальшого обстеження.

Особливо високий відсоток ВПЛ-позитивних результатів спостерігався серед ВПЛ-інфікованих пацієнок. Враховуючи потенційне зростання кількості ВПЛ-інфікованих осіб через поранення та насильство на окупованих територіях, впровадження ВПЛ-тестування з подальшим цитологічним дослідженням набуває особливої актуальності.

Перший документ в Україні, який передбачає можливість первинного ВПЛ-тестування поряд із цитологічним дослідженням, — це Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «РШМ» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 № 236). Незважаючи на потенційно вищу вартість

ВПЛ-тестування, очікується, що його впровадження буде економічно ефективним у довгостроковій перспективі.

Реальні докази ефективності вакцинації проти ВПЛ у зниженні захворюваності на РШМ і передракові цервікальні стани отримані в багатьох країнах світу. Зокрема, у Канаді протягом кількох років після початку вакцинації спостерігалось зниження частоти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) II-III ступеня на 58% у вакцинованих жінок порівняно з невакцинованими (Races C. S., 2020). Дослідження, проведені у Швеції та США, також продемонстрували значне зниження захворюваності на РШМ серед вакцинованих осіб. Наприклад, у шведському дослідженні, яке тривало 10 років, було зафіксовано 47 випадків РШМ на 100 тис. щеплених жінок проти 94 випадків серед нещеплених (Lei J., 2020; Mix J. M., 2021).

Таким чином, комбінація вакцинації проти ВПЛ і регулярного скринінгу з використанням первинного ВПЛ-тестування та цитологічного дослідження є ефективною стратегією профілактики РШМ. Особливу увагу слід приділяти групам підвищеного ризику, таким як ВПЛ-інфіковані жінки та внутрішньо переміщені особи, для яких метод самозабору матеріалу для ВПЛ-тестування може бути особливо зручним й ефективним. Впровадження нового стандарту медичної допомоги щодо скринінгу РШМ в Україні має забезпечити доступність та якість профілактичних заходів для всіх жінок, незалежно від їхнього соціального статусу та місця проживання.



У рамках секції з ендокринної гінекології також обговорювалися проблеми мамологічного скринінгу. Професор Т. Ф. Тартачук зазначила, що статистичні дані свідчать про актуальність цього

питання в Україні. У 2021 році було зареєстровано понад 14 тис. випадків РГЗ, із яких 114 випадків — серед чоловіків. Хоча це переважно жіноча проблема, відсутність даних за 2021 рік ускладнює аналіз епідеміологічної ситуації. Досвід Боснії і Герцеговини показує, що жінки із РГЗ мали більше травматичного досвіду війни. Зокрема, 39% жінок у досліджуваній групі на момент діагностування РГЗ мали вік до 50 років. Це свідчить про тенденцію до «помолодшання» захворювання в умовах стресу, спричиненого війною.

Дослідження Медичного центру Бірмінгема (Birmingham VA Medical Center) виявили, що серед молодих жінок-військових спостерігається помірно вищий порівняно із цивільними рівень захворюваності на РГЗ — на 20-40% (Samant R. S., 2021). В Україні сьогодні налічується понад 50 тис. жінок-військовослужбовців, офіційно зареєстрованих, а також значна кількість жінок-волонтерів і парамедиків, які не стоять на офіційному обліку. Така ситуація потребує особливої уваги та розробки відповідних заходів профілактики й скринінгу.

З 18 серпня 2020 року триває робота над створенням стандартів скринінгу РГЗ. Вона проводиться у співпраці з великою робочою групою фахівців, включаючи сімейних лікарів, гінекологів, терапевтів і мамологів. Наразі завершується формування стандарту з РГЗ, але питання скринінгу залишається актуальним і потребує окремого регламентаційного документа.

Таким чином, проблема мамологічного скринінгу в Україні набуває особливої

гостроти в умовах війни та підвищеного ризику розвитку РГЗ серед жінок-військовослужбовців і волонтерів. Розробка та впровадження ефективних стандартів скринінгу, а також підвищення обізнаності населення про важливість профілактичних заходів є нагальними завданнями для вітчизняної системи охорони здоров'я.



Більш докладно проблему РГЗ в Україні у своїй доповіді «Мамологічний скринінг в Україні: проблеми та шляхи їх вирішення. Чи це взагалі можливо в сучасних умовах війни» висвітлив віце-президент ГО «Асоціація мамологів України», завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Федорович Анікусько.

Актуальність проблеми онкологічної патології, зокрема частоти РГЗ, ставить перед онкологами важливе питання: чи варто спрямовувати зусилля на запобігання раку, чи зосередитися на розширенні спектра лікування та визначенні пацієнтів, яким можна допомогти? Ця тема була розглянута Basil A. Stoll у його книзі «Соціальні дилеми в превенції раку» («Social Dilemmas in Cancer Prevention») ще у 1989 році.

Однією із ключових проблем є інертність суспільства щодо участі в скринінгових програмах. Необхідно змінити ставлення людей до раку, щоб вони розглядали його як ранню патологію, яку можна діагностувати на початкових стадіях і контролювати, а не як болісне та дороге захворювання на пізніх стадіях. Для цього потрібна співпраця гінекологів-ендокринологів, гінекологів і сімейних лікарів. Важливо просвітлювати населення та приймати закони про контроль факторів ризику, таких як паління й вживання алкоголю. Однак складно втрутитися в соціальне середовище людини та змінити її спосіб життя, дієту, сексуальну поведінку.

Епідеміологічні дані свідчать, що кожна сьома жінка з групи високого ризику захворіє на РГЗ. Економічні фактори, такі як рух у бік страхування життя та колосальне збільшення вартості лікування онкологічних хворих, також спонукають до впровадження скринінгу. За підрахунками, ідеальна програма раннього виявлення раку коштуватиме вдвічі дорожче, ніж нічні загальні витрати на лікування раку, оскільки вона може скоротити смертність від раку в кращому випадку лише на 30%.

Розвиток персоналізованої медицини та впровадження нових методів лікування призвели до значного підвищення вартості терапії раку. Водночас завдяки цим досягненням виживаність пацієнок із РГЗ, які лікувалися у 2015 році, покращилася на 42-45% порівняно з тими, хто проходив лікування у 2000 році. Статистичні дані свідчать, що пухлини розміром до 5 мм (стадія T1A), навіть за наявності агресивних молекулярних характеристик, не потребують додаткового лікування. Це має важливе значення для оптимізації терапевтичних підходів та економічної ефективності лікування РГЗ.

Стадії РГЗ, які використовуються в клінічній практиці, є стратифікаційними характеристиками, що визначають ризики та очікувану тривалість життя пацієнок. Лікування малих пухлин дозволяє зберегти естетичний вигляд грудної залози, не впливає на якість життя та потребує короткострокової терапії. Соціальні фактори також

відіграють важливу роль у впровадженні скринінгу РГЗ. Виявлення раку на ранніх стадіях (T1A) зменшує інвалідизацію після лікування, прискорює відновлення та повернення жінок до звичного життя, збільшує тривалість життя, знижує смертність і дозволяє зберегти фертильність. За останні 30 років відбувся значний технічний прогрес у діагностиці РГЗ. Впровадження цифрових мамографів, 3D-маммографії, удосконалення ультразвукової діагностики та використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволили підвищити ефективність і доступність скринінгу.

Стратегія боротьби із РГЗ включає заходи із запобігання виникненню захворювання, а також зі зниження смертності шляхом ранньої діагностики. Первинна профілактика спрямована на виявлення жінок групи ризику та розробку стандартів профілактичних заходів. Вторинна профілактика (скринінг) має на меті раннє виявлення РГЗ у безсимптомних жінок певної вікової групи.

Ефективність скринінгової програми залежить від п'яти ключових факторів:

- тягар захворювання РГЗ;
- наявність субклінічної фази, яку можна виявити та ефективно лікувати;
- здатність тестування виявляти рак раніше, ніж при самообстеженні або клінічному огляді;
- покращення результатів лікування при ранньому виявленні;
- зниження смертності від РГЗ внаслідок скринінгу.

При успішній імplementації скринінгової програми спостерігається збільшення кількості виявлених випадків РГЗ при одночасному зниженні смертності від цього захворювання. Одним із найстаріших методів скринінгу РГЗ є самообстеження. Однак для ефективного впровадження скринінгової програми необхідна комплексна стратегія, що включала б сучасні методи візуалізації, чіткі критерії відбору жінок групи ризику та налагоджену систему реєстрації й моніторингу результатів. Подальші дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію скринінгових програм з урахуванням епідеміологічних, економічних і соціальних факторів.

Роль самообстеження в скринінгу РГЗ залишається дискусійною. Дослідження V. F. Semiglazov et al. (1992), проведене ВООЗ, яке включало близько 120 тис. жінок, не показало збільшення частоти виявлення РГЗ при самообстеженні порівняно зі звичайним клінічним обстеженням. Аналогічні результати були отримані в Шанхайському дослідженні D. B. Thomas et al. (1997), яке охопило майже чверть мільйона жінок. Однак постає питання, чи варто повністю відмовлятися від самообстеження. Якщо жінка володіє методикою самообстеження, вона здатна виявити пухлину розміром близько 1,5 см (стадія T1C), що потребує повного комплексу ад'ювантного лікування. Аналіз світових наукових даних свідчить, що в деяких країнах, особливо в регіонах з обмеженим доступом до медичної допомоги, самообстеження залишається одним із методів своєчасної діагностики РГЗ.

Клінічне обстеження грудних залоз, проведене кваліфікованим фахівцем, здатне ідентифікувати пухлину розміром від 7 мм (стадія T1B), що також потребує ад'ювантного лікування. Единбурзьке дослідження F. E. Alexander et al. (1994) продемонструвало, що при клінічному обстеженні РГЗ було

Продовження на стор. 10.

VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології

Національна сесія Асоціації гінекологів-ендокринологів України (USGE)

Продовження. Початок на стор. 8.

виявлено на 74% частіше порівняно з мамографією. У дослідженні HIP S. Shapiro et al. (1988) цей показник становив 67%.

Інструментальне мамографічне обстеження є загально визнаним ефективним методом скринінгу РГЗ. Сучасні цифрові мамографи дозволяють отримувати відтворювані результати та зберігати інформацію про параметри дослідження (мамографічний файл). У майбутньому радіологічне тестування продовжуватиме відігравати ключову роль у скринінгу РГЗ, доповнюючись такими методами, як МРТ і позитронно-емісійна томографія. Розвиток трансляційної медицини відкриває перспективи використання сироваткових маркерів і молекулярного тестування для скринінгу, особливо у жінок з обтяженим сімейним анамнезом та мутаціями генів *BRCA1/2*, *PALB2* або *CHEK2*. Позитивний результат скринінгового тесту запускає подальше діагностичне обстеження для підтвердження наявності пухлини або виявлення передракових станів.

Розрізняють кілька видів скринінгу РГЗ:

- популяційний скринінг – охоплює всю популяцію;
- персоналізований (екстенсивний) скринінг – призначається жінкам із високим ризиком (наприклад, носіям мутацій *BRCA1/2*) із висою частотою обстежень;
- інтенсивний скринінг – доповнює екстенсивний скринінг додатковими методами обстеження;
- опортуністичний скринінг – рішення про проведення приймається лікарем індивідуально для кожної пацієнтки;
- програмний скринінг – стандартизований підхід із використанням алгоритмів та заходами контролю якості.

Розвиток РГЗ є динамічним процесом, який включає доброякісні (BI-RADS 1-2), пограничні (BI-RADS 3-4) та злоякісні (BI-RADS 5-6) зміни. Раннє виявлення пухлин розміром до 5 мм (T1a) дозволяє уникнути тривалого лікування, обмежуючись променевою терапією й, у деяких випадках, гормонотерапією для зникнення ризику рецидиву.

Скринінг РГЗ збільшує виживаність пацієнтів за рахунок двох механізмів: зміщення часу (lead time) та продовження життя. Зміщення часу дозволяє діагностувати рак на 1-3 роки раніше, ніж при клінічному обстеженні. Продовження життя досягається завдяки ранньому виявленню та ефективному протирецидивному лікуванню. Таким чином, скринінг суттєво знижує смертність від РГЗ, дозволяючи жінкам прожити повноцінне життя без ознак захворювання.

Важливо враховувати гетерогенність РГЗ, яка проявляється в наявності різних молекулярних підтипів (ломінальні, тричі негативні, HER2-позитивні) із різним перебігом захворювання. Так звані проміжні (interval) пухлини характеризуються швидким ростом і можуть виникати між

скринінговими обстеженнями, особливо в жінок із певними генетичними мутаціями. Такі пухлини становлять близько 10-12% випадків і погано піддаються скринінгу. Повільно зростаючі пухлини (наприклад, гормонозалежні при часточковому раку) можуть спостерігатися протягом кількох років у вигляді різних змін і виявлятися при скринінгу. Преінвазивні карциноми (наприклад, часточкова карцинома in situ) розглядаються як рак, але мають дуже повільний ріст і не призводять до смерті. Проте відсутність надійних маркерів прогресії до інвазивного раку не дозволяє відмовитися від їх лікування.

Скринінг РГЗ має потужне аналітичне підґрунтя, яке дозволяє оптимізувати діагностику та лікування цього захворювання з урахуванням його біологічної гетерогенності. Подальші дослідження мають бути спрямовані на пошук надійних маркерів прогресії передракових станів, удосконалення методів візуалізації та розробку персоналізованих скринінгових програм на основі індивідуального ризику розвитку РГЗ.

Метааналіз J. Gemma et al. (2016) продемонстрував, що впровадження скринінгу знижує смертність від РГЗ на 25-30%. Ці дані лягли в основу формули, відомої як «скринінгова піраміда», яка дозволяє оцінювати ефективність скринінгової програми (рис. 2). Згідно з цією формулою, на 1000 мамограм має бути виявлено щонайменше 80 знахідок (доброякісних змін, які можуть потребувати корекції, лікування або додаткового спостереження),

виконано 10 біопсій та діагностовано не менше трьох випадків субклінічного раку. З цієї точки зору постає питання економічної доцільності скринінгу, тобто чи може вартість лікування виявленого раку покрити витрати на проведення тисячі мамографічних досліджень. Однак стратифікація жінок із виявленими змінами та своєчасне лікування можуть суттєво покращити результати.

У різних країнах вік початку скринінгу РГЗ варіюється, здебільшого починаючись із 50 років. Проте в деяких етнічних групах із підвищеним ризиком (наприклад, серед єврейських жінок у США) скринінг починається із 40 років й оплачується державою. У Великій Британії скринінг стартує із 47 років і проводиться 1-2 рази на рік. У Швеції, Австрії та Греції скринінгові програми починаються із 40 років, в інших європейських країнах – із 45 років, залежно від частоти виявлення РГЗ у різних національних та етнічних групах.

В Україні нормативно-правова база скринінгу РГЗ включає накази МОЗ України «Про систему онкологічної допомоги населенню України» від 01.10.2013 № 845, «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози» від 30.06.2015 № 396, наказу ДООЗ ВО КМР (КМДА) «Про організаційні заходи щодо проведення мамографічного скринінгу» від 23.06.2023 № 695, а також Міську цільову програму «Громадське здоров'я» на 2022-2025 роки, п. 3.19 «Проведення експертизи результатів скринінгу раку молочної залози».

Дані Київського міського онкологічного центру свідчать про постійне зростання захворюваності на РГЗ серед мешканок міста на 2-3% щорічно з 1986 по 2023 рік (за винятком 2020 року, коли через пандемію COVID-19 доступ до діагностики був обмежений) (рис. 3). Рівень занедбаності РГЗ має тенденцію до зростання з 2001-2003 років, тоді як однорічна летальність залишається стабільною. У 2019-2020 роках у Києві встановлено нові цифрові мамографи, які дозволяють діагностувати РГЗ на ранніх стадіях. Це призвело до невеликого зростання виявлення РГЗ I-II стадій у 2022-2023 роках (рис. 4).

Таким чином, скринінг РШМ і РГЗ є ефективними стратегіями зниження захворюваності та смертності від цих онкологічних патологій. Впровадження скринінгових програм в Україні має ґрунтуватися на сучасних наукових даних, враховувати епідеміологічні особливості популяції та забезпечувати баланс між економічною ефективністю й доступністю обстежень для всіх верств населення.

Ключові компоненти успішної реалізації скринінгу РШМ:

- Первинне ВПЛ-тестування як метод із висою чутливістю та ефективністю порівняно з цитологічним скринінгом.
- Охоплення скринінгом жінок цільової вікової групи (25-65 років) з інтервалом у 3-5 років.
- Упровадження методу самозбору для підвищення доступності скринінгу та охоплення жінок із груп ризику.
- Вакцинація проти ВПЛ для дівчат і хлопців 9-14 років як первинна профілактика РШМ.
- Розробка та впровадження ефективних діагностично-лікувальних алгоритмів для жінок із позитивними результатами скринінгу.

Оптимізація скринінгу РГЗ в Україні потребує реалізації наступних заходів:

- Розширення охоплення жінок мамографічним обстеженням шляхом підвищення обізнаності та доступності високоякісної мамографії.
- Упровадження персоналізованих скринінгових програм з урахуванням індивідуального ризику розвитку РГЗ.
- Розвиток інфраструктури для своєчасної діагностики й лікування РГЗ, включаючи доступність сучасних методів візуалізації та біопсії.
- Підвищення кваліфікації медичного персоналу й забезпечення високої якості обстеження та інтерпретації результатів.
- Проведення наукових досліджень для пошуку нових біомаркерів і вдосконалення методів ранньої діагностики РГЗ.

Важливим аспектом успішної реалізації скринінгових програм є комунікативна стратегія, спрямована на підвищення обізнаності населення про важливість регулярних обстежень і формування прихильності до скринінгу. Особливої уваги потребують жінки із груп ризику, такі як ВПЛ-інфіковані, носії генетичних мутацій і внутрішньо переміщені особи.

Таким чином, реалізація ефективних скринінгових програм РШМ і РГЗ в Україні потребує міжсекторальної співпраці державних установ, медичних закладів, наукових інституцій і громадських організацій. Розробка та впровадження національних стандартів скринінгу, забезпечення адекватного фінансування та моніторинг ефективності програм є ключовими елементами успішної стратегії боротьби з РШМ і РГЗ.

Підготувала **Анна Хиць**



Рис. 3. Динаміка основних показників діагностики РГЗ у м. Києві в 1986-2023 роках (% від вперше виявлених захворювань)

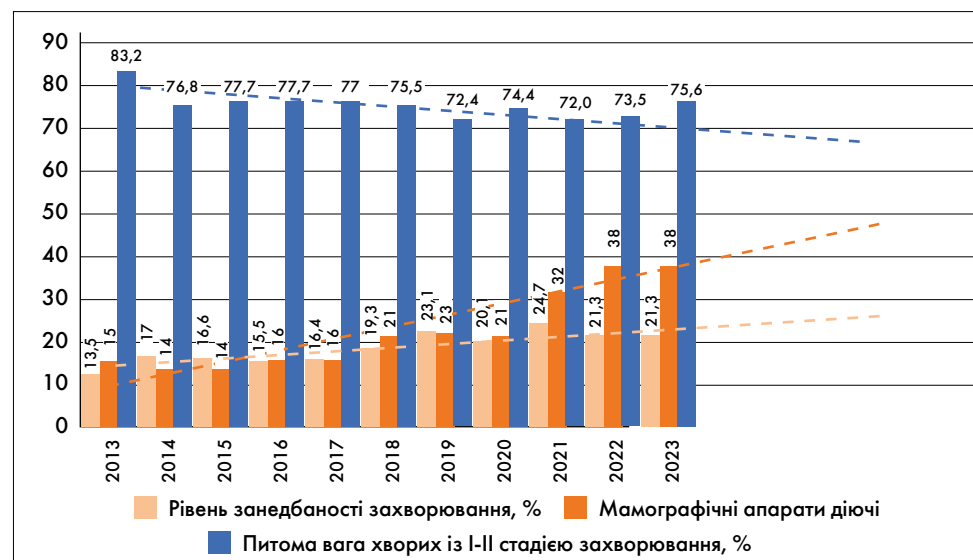


Рис. 4. Стан діагностики РГЗ у м. Києві в 2013-2023 роках



Рис. 2. Скринінгова піраміда РГЗ

В.І. Пирогова, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Первинна дисменорея: сучасні підходи до фармакотерапії

Дисменорея, або болісні менструації, є одним із найпоширеніших гінекологічних розладів, що значно погіршує якість життя жінок репродуктивного віку. Незважаючи на високу частоту, це захворювання часто недооцінюється, недостатньо діагностується та лікується. Первинна дисменорея, не пов'язана з органічною патологією, зумовлена надмірною продукцією простагландинів в ендометрії, що спричиняє болісні спазми маткової мускулатури. Терапевтичні підходи включають застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), комбінованих оральних контрацептивів та інших методів. Ця оглядова стаття має на меті узагальнити сучасні знання про етіологію, патофізіологію та терапевтичні опції у пацієнок із первинною дисменореєю. Ключові слова: первинна дисменорея, менструальний біль, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід, Німесил®.



В.І. Пирогова

За патофізіологією визначають первинну та вторинну дисменорею. Первинна дисменорея проявляється болісними спазмами внизу живота, які з'являються незадовго до або на початку менструації за відсутності будь-якої патології органів малого таза. Для клініциста це діагноз виключення, оскільки наявність болювого синдрому під час менструації за відсутності будь-якої патології органів репродуктивної системи дозволяє встановити первинну дисменорею як самостійну патологію у жінок. Зазвичай її початкові прояви спостерігаються переважно в підлітковому віці, протягом 6-24 міс після менархе [1].

За оцінками науковців та клініцистів, поширеність дисменореї коливається від 45 до 93% серед жінок репродуктивного віку, причому найвищий її показник має місце у підлітків. Приблизно 15% дівчат-підлітків описують свій біль як сильний, що значно впливає на якість їхнього життя. Результати досліджень показують, що дисменорея може призводити до зниження успішності та низької якості сну, різких змін настрою й навіть емоційно-поведінкових розладів, таких як тривога та депресія. У більшості випадків дисменорея в підлітків є первинною. Варто зауважити, що **первинна дисменорея** супроводжується нормальними овуляторними менструальними циклами (МЦ), її початок відбувається переважно в підлітковому віці, протягом 6-24 міс після менархе [2].

Біль унизу живота, або тазовий біль, є типовим симптомом дисменореї як у підлітків, так і в жінок більш старшого віку. Головний біль, нудота і блювання часто виникають на фоні сильного болювого синдрому або супроводжують дану патологію як окремий симптомокомплекс із суміжним механізмом розвитку. Біль, який може іррадіювати в стегна або спину, зазвичай виникає на початку менструації і може тривати від 8 до 72 годин. Проте болювий синдром і відчуття періодичних спазмів унизу живота можуть початися за 1-2 дні до менструації та тривати до 4 днів під час неї. Біль, що виникає поза менструацією, може бути наслідком вторинних причин і вимагає додаткового клінічного та інструментального обстеження. Сила болю та пов'язаних із ним симптомів позитивно корелює з початком овуляторних МЦ і збільшенням тривалості та кількості менструальних виділень [3].

Незважаючи на високу поширеність і вплив на повсякденну діяльність, дисменорея недостатньо діагностується, недостатньо лікується та навіть недооцінюється самими жінками, які сприймають її як частину МЦ [4]. Якщо пацієнтка не відчуває клінічного покращення дисменореї протягом 3-6 міс після початку терапії, лікар акушер-гінеколог має провести обстеження щодо можливих вторинних причин виникнення болю та прихильності до лікування [5].

Вторинна дисменорея проявляється болісними менструаціями, пов'язаними з аномаліями або захворюваннями органів малого таза, частіше асоційована із хронічним тазовим болем, болем у середині циклу, диспареунією та нерегулярними менструальними кровоточками. Вторинна дисменорея зазвичай виникає через 2 роки після менархе.

Ендометріоз, як причину вторинної дисменореї у дівчат-підлітків, слід запідозрити у пацієнок зі стійкою, клінічно значущою дисменореєю, незважаючи на лікування гормональними лікарськими засобами та нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), особливо якщо на основі анамнезу, фізикального обстеження та ультразвукового дослідження органів малого таза не виявлено іншої етіології хронічного тазового болю або вторинної дисменореї. Варто зауважити, що зовнішні прояви ендометріозу в підлітка можуть бути іншим, ніж у дорослої жінки [6].

Етіологія первинної дисменореї добре вивчена. Секреція простагландинів $PGF_{2\alpha}$ і PGE_2 знаходиться під контролем ферменту циклооксигенази (ЦОГ), активний синтез якої відбувається за певного рівня як прогестерону, так і естрогенів, переважно в лютеїновій фазі МЦ. При порушенні балансу естрогенів і прогестерону, тобто при відносному зниженні концентрації прогестерону та підвищенні вмісту естрогенів, значно стимулюється секреція ЦОГ і викид простагландинів. Встановлено, що зниження синтезу прогестерону жовтим тілом призводить до порушення стабільності лізосом ендометріальних клітин і вивільнення ферменту фосфоліпази A_2 , яка конвертує жирні кислоти в арахідонову кислоту. Остання одночасно є попередником простагландинів, тромбосанів і лейкотрієнів. Стимуляція секреції ЦОГ, активний синтез якої відбувається в лютеїновій фазі МЦ, призводить до посиленого утворення з арахідонової кислоти таких ейкозаноїдів, як простагландини та тромбосани, і 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 простагландинів – арахідонової кислоти, а внаслідок активації ЦОГ відбувається посилений синтез $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 і тромбосану A_2 . Гіперпродукція простагландинів, тромбосану A_2 , лейкотрієнів, порушення співвідношення $PGF_{2\alpha}$ і PGE_2 призводять до спастичних скорочень міометрія, виникнення ангіоспазму та появи ішемічного болю під час менструації [7].

Саме простагландини є відповідальними за виникнення болю та інших симптомів, пов'язаних із дисменореєю. Зокрема, підтип $PGF_{2\alpha}$ запускає механізм виникнення відчуття болю та стимулює скорочення гладкої мускулатури. Натомість підтип PGE_2 посилює дезагрегацію тромбоцитів і вазодилатацію, викликаючи судоми та системні симптоми, такі як нудота, блювання, здуття живота та головний біль. $PGF_{2\alpha}$, як метаболіт арахідонової кислоти, викликає сильну вазоконстрикцію та скорочення міометрія, що призводить до ішемії матки та виникнення болювого синдрому [8].

Результати низки досліджень з оцінки ролі $PGF_{2\alpha}$ в розвитку дисменореї засвідчили, що рівень цього підтипу простагландинів у жінок із дисменореєю був у 2-4 рази вищим порівняно з особами з еуменореєю (нормальний перебіг менструації). Слід відзначити, що інтенсивність менструального болю безпосередньо пов'язана з кількістю вивільненого $PGF_{2\alpha}$. Кілька досліджень, автори яких вивчали дію лейкотрієнів, показали, що високі концентрації цих метаболітів арахідонової кислоти були присутні у крові жінок, які страждають на дисменорею. Таким чином, можна дійти висновку, що основні її симптоми пов'язані з надлишковим синтезом простагландинів ендометрієм, що викликає гіперскоротливість матки й призводить до ішемії її м'язів, гіпоксії та, як наслідок, болю [9].

Критично висока поширеність дисменореї серед дівчат-підлітків і жінок, вочевидь, спричинена як суспільними наративами щодо болювого синдрому як обов'язкового компоненту МЦ і, відповідно, відсутністю звернень пацієнок по медичну допомогу, так і низьким рівнем обізнаності лікарів щодо небезпечних наслідків та ускладнень дисменореї.

Первинні прояви визначаються за інтенсивністю болю та тим, як він впливає на самопочуття жінки і як порушує її повсякденну діяльність: від незначного утримання при виконанні фізичних навантажень до суворих обмежень, пов'язаних із посиленням болювого синдрому та спазмів. Натомість **ускладнення/супутні прояви** можуть мати більш виражений характер і поділяються на кілька категорій [10]:

- системні розлади (біль у тілі та суглобах, розлади сну, набряки нижніх кінцівок);
- шлунково-кишкові (зміни апетиту, нудота, блювання, здуття живота);
- пов'язані з елімінацією, такі як закріп, діарея, полакіурія;
- психологічні симптоми (тривога, депресивні прояви та нервозність).

Відомо, що рівень простагландинів напряму корелює з інтенсивністю менструальної крововтрати. Разом із тим надмірна крововтрата у підлітків і жінок репродуктивного віку може призводити до розвитку залізодефіциту. Хронічна втрата заліза й недостатне надходження цього мікроелемента з їжею супроводжується такими типовими симптомами, як слабкість при незначних фізичних навантаженнях, прискорене серцебиття у спокої, блідість шкірних покривів, випадіння та стоншення волосся, ламкість нігтів, зниження імунітету та опірності організму до різних видів інфекцій, частий головний біль, задишка при незначному фізичному навантаженні.

Навіть елементарний на перший погляд менструальний біль може бути лише початковою ланкою більш серйозних системних порушень, особливо в підлітків.

Таким чином, при зниженні показників гемоглобіну та феритину в сироватці крові необхідно обов'язково уточнити об'єм і характер менструальних виділень. Болісна надлишкова менструальна крововтрата є однією з найпоширеніших причин хронічної залізодефіцитної анемії (зустрічається майже в третині жінок). І саме акушери-гінекологи, а також лікарі первинної ланки, які зазвичай стикаються з класичними скаргами пацієнок на дисменорею, мають відігравати ключову роль у діагностиці, інформуванні та забезпеченні жінок ефективною терапією.

Якщо анамнез пацієнтки вказує на наявність первинної дисменореї, слід розпочати емпіричне лікування. Згідно з настановами Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2018), **варто розглянути призначення наступних лікувальних заходів:**

- НПЗП – терапія першої лінії, оскільки при їх прийомі спостерігається переривання ЦОГ-опосередкованого синтезу простагландинів, відповідальних за виникнення болювого синдрому при первинній дисменореї;

- гормональні засоби: якщо НПЗП не забезпечують адекватного полегшення симптомів дисменореї, слід розглянути можливість використання гормональної терапії;

- нефармакологічні методи: спеціальні фізичні вправи, дихальна гімнастика, ароматерапія, акупунктура. Призначення зазначених заходів ґрунтується на індивідуалізованому підході з огляду на відсутність доведеної їх ефективності, тому, відповідно до наявних даних, вони не рекомендовані як додаткова чи альтернативна терапія дисменореї.

Кожен метод має власні переваги та недоліки. Зокрема, поширеність відомостей про можливі побічні ефекти гормональної терапії призводить до надзвичайно низької прихильності до неї. Агоністи гонадотропін-релізінг-гормону не рекомендовані для емпіричного застосування у пацієнок із підозрою на первинну дисменорею через занепокоєння щодо їх впливу на мінеральну щільність кісткової тканини. На противагу, НПЗП повністю нівелюють синтез простагландинів, основних медіаторів болю, із мінімальними системними проявами. Акушер-гінеколог має рекомендувати дозування НПЗП в індивідуальному порядку: застосування препарату є найбільш ефективним, якщо його прийом розпочинати за 1-2 дні до початку менструації та продовжувати протягом перших 2-3 днів МЦ [11].

Не всі представники групи НПЗП володіють однаковою ефективністю та безпекою по відношенню до слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та нирок. Терапевтичний ефект німесуліду є унікальним з-поміж інших селективних інгібіторів ЦОГ-2. Він зумовлений насамперед інгібуванням впливом на ЦОГ-2, що призводить до зниження вироблення простагландинів. Так, німесулід інгібує ЦОГ-2 у 5-50 разів сильніше, ніж ЦОГ-1 [12].

У дослідженні за участю понад 60 жінок німесулід показав найвищий профіль ефективності в купіруванні болю, пов'язаного з первинною дисменореєю, маючи суттєву статистичну перевагу перед мефенаміновою кислотою, і при цьому його переносимість була надзвичайно високою [13].

Доведено, що німесулід так само ефективний у лікуванні гострого болю, як й інші НПЗП (диклофенак, ібупрофен, напроксен). Результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю понад 300 пацієнок із первинною дисменореєю продемонстрували, що німесулід у дозі 100 мг перорально більш виражено купірував болювий синдром порівняно з диклофенаком у дозі 50 мг перорально через 2 год після прийому – у 82% проти 79% осіб. При цьому німесулід проявив більш швидку анальгетичну активність, ніж диклофенак, починаючи з 30-ї хвилини. Головний біль і біль у попереку також суттєво зменшувалися. Переносимість обох препаратів була доброю, однак у 16 випадках повідомлялося про побічні ефекти з боку ШКТ у групі диклофенаку, тоді як у групі німесуліду таких випадків було лише 7 [14].

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний німесулід представлений торговельною маркою **Німесил®** (виробництво «Берлін-Хемі Менаріні Груп», Німеччина). **Німесил®** швидко всмоктується із ШКТ, його концентрація в плазмі досягає максимуму через 1-3 год після прийому, що забезпечує швидкий знеболювальний ефект. Період напіввиведення препарату коливається від 3,2 до 6 годин. Це дозволяє приймати **Німесил®** перорально в дозі 100 мг двічі на день без накопичення в організмі. Швидкість елімінації діючої речовини не залежить від віку та статі (що надзвичайно важливо при виборі препарату в широкому віковому діапазоні), а також не зменшується за наявності помірно вираженої дисфункції нирок. Селективна дія препарату **Німесил®** дозволяє зберегти достатню концентрацію простагландинів, щоб забезпечити фізіологічний захист слизової оболонки і знизити частоту ускладнень із боку ШКТ.

Згідно з результатами численних досліджень, багатокомпонентний механізм дії німесуліду зумовлює ефективне купірування болювого синдрому при широкому спектрі захворювань, у тому числі при первинній дисменореї. Німесил® є оригінальним препаратом німесуліду з доведеними високими профілями ефективності та безпеки.

Список літератури знаходиться в редакції.



One Day Focus РЕПРОДУКТОЛОГІЯ



Репродуктивна медицина: на перехресті науки та практики

Репродуктологія – відносно молода та надзвичайно динамічна галузь медицини, яка стрімко розвивається. Щодня з'являються нові відкриття, технології та ідеї, які випереджають розвиток доказової медицини. Саме тому в репродуктології є багато дискусійних моментів, які потребують ретельного розгляду та обговорення. Конференція «One Day Focus. Репродуктологія», яка відбулася 2 березня в онлайн-форматі, стала платформою для обговорення найбільш суперечливих питань галузі, таких як ефективність неінвазивної передімплантаційної генетичної діагностики (ПГД), терапії із застосуванням збагаченої тромбоцитами плазми (PRP) для реювензації («омолодження») яєчників, а також ключові помилки в ембріологічній лабораторії. Учасники заходу не лише мали змогу почути думки найавторитетніших фахівців, а й взяли активну участь в обговоренні та дискусіях.

Ключові слова: репродуктологія, неінвазивна передімплантаційна генетична діагностика, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, збагачена тромбоцитами плазма.



Неінвазивна передімплантаційна генетична діагностика: бути чи не бути?

У рамках заходу віце-президент Української асоціації репродуктивної медицини (УАРМ), директор клініки «Надія», кандидат медичних наук Валерій Дмитрович Зукін представив доповідь «Неінвазивна передімплантаційна генетична діагностика. «Не бути»», в якій на-

вів аргументи проти використання цього методу в сучасній репродуктивній медицині.

На сьогодні найбільш відомими методами неінвазивної ПГД є трофоцелодермальна біопсія, біопсія бластоцелі та використання аналізу середовища, в якому культивувалися ембріони. Ці підходи були запропоновані як альтернатива інвазивним методам біопсії. Передбачалося, що неінвазивні методи дозволять уникнути потенційних ризиків, пов'язаних із біопсією, зменшити витрати та спростити процедуру ПГД.

Перші спроби використання неінвазивної ПГД були зроблені ще в 2014 році, коли група дослідників L. Gianaroli et al. опублікували результати пілотного дослідження щодо бластоцентезу. Вчені виявили наявність ДНК ембріона в бластоцелі, що дало надію на можливість проведення ПГД без біопсії. Однак подальші дослідження показали суперечливі коефіцієнти конкордантності між результатами аналізу бластоцелі та інвазивної біопсії.

Незважаючи на початковий ентузіазм, наразі неінвазивна ПГД має ряд суттєвих обмежень. По-перше, це низький і нестабільний рівень ампліфікації ДНК, отриманої з бластоцельної рідини або культурального середовища. По-друге, для отримання достатньої кількості матеріалу необхідно пролонгувати культивування ембріонів до стадії бластоцисти, що може призвести до їх «старіння» та зниження імплантаційного потенціалу. По-третє, неінвазивні методи не дозволяють проводити діагностику моногенних захворювань і структурних хромосомних перебудов, що значно обмежує їх клінічне застосування.

На даний момент неінвазивна ПГД залишається експериментальним методом, який не знайшов широкого застосування в клінічній практиці. Провідні фахівці в галузі репродуктивної генетики визнають необхідність подальших досліджень для оптимізації методів виділення та аналізу ДНК із неінвазивних джерел. Однак навіть найбільш оптимістичні результати не демонструють 100% конкордантності з показниками біопсії трофоцелодерми.



Тему ПГД продовжив у своїй доповіді віце-президент УАРМ, генеральний директор ТОВ «Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Гришенка», доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Микола Григорович Грищенко, у якій висвітлив переваги та перспективи

неінвазивної ПГД ембріонів. Як прихильник цього методу, спікер наголосив, що ПГД має всі шанси стати частиною клінічної практики та підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Неінвазивна ПГД – процедура, яка дозволяє визначити генетичні аномалії ембріонів без втручання в їхню структуру. На відміну від традиційної інвазивної ПГД, яка передбачає біопсію ембріона, неінвазивний метод базується на аналізі культурального середовища, у якому ембріон проходить розвиток. Дослідження показують, що максимальна кількість вільної ДНК накопичується в середовищі з п'ятої до шостої доби культивування, що робить цей період оптимальним для проведення аналізу.

Основними перевагами неінвазивної ПГД є відсутність ризику ушкодження ембріонів під час біопсії та зменшення ймовірності помилкового вилучення життєздатних ембріонів через похибки діагностики. Крім того, неінвазивний метод дає можливість пріоритизувати ембріони, що дозволяє з більшою гнучкістю підходити до їх вибору для перенесення, особливо у випадку мозаїцизму ембріонів.

Численні дослідження продемонстрували високу ефективність неінвазивної ПГД. Зокрема, аналіз даних, проведений С. Rubio et al. (2023), показав, що при правильному наборі культурального середовища на шосту добу розвитку ембріонів інформативність аналізу становить 98,8%, а конкордантність із результатами трофоцелодермальної біопсії – 89,1%. Ці показники є досить високими для непрямого методу діагностики. Важливо також відзначити, що ефективність неінвазивної ПГД не залежить від віку жінки. Дослідження свідчать, що конкордантність результатів навіть дещо зростає у старшому репродуктивному віці (40-44 роки). Крім того, результати багатоцентрового дослідження С. Rubio et al. (2020) демонструють, що ефективність неінвазивної ПГД не залежить і від типу культурального середовища, моделі інкубатора та навіть клініки, де проводиться дослідження. За умов дотримання стандартизованої методики показники чутливості, специфічності та конкордантності залишаються стабільно високими в різних центрах.

Єдиним потенційним ризиком неінвазивної ПГД є необхідність пролонгованого культивування ембріонів до шостої

доби. Однак відповідно попереднім даним культивування до цього терміну не має негативного впливу на життєздатність та імплантаційний потенціал ембріонів. Більше того, культивування до шостої доби вже широко використовується в клінічній практиці багатьох центрів ДРТ. Особливо перспективним є застосування неінвазивної ПГД у пацієнтів із поганою відповіддю на стимуляцію та високою часткою анеуплоїдних ембріонів. У пацієнтів цієї категорії кожен ембріон на рахунок, і можливість уникнути інвазивного тестування та пов'язаних із ним ризиків може суттєво підвищити шанси на настання вагітності.

Отже, неінвазивна ПГД є перспективним напрямком розвитку репродуктивної медицини, яка дозволяє з високою ефективністю визначати генетичний статус ембріонів без ризику їх ушкодження. Пріоритизація ембріонів дає більше можливостей для гнучкого підходу до вибору ембріонів для перенесення. Подальші дослідження та накопичення клінічного досвіду дозволять оптимізувати методику та розширити показання до застосування неінвазивної ПГД, що в перспективі може суттєво підвищити ефективність ДРТ.

Перспективи та обмеження використання PRP-терапії в репродуктології



Науковий директор клініки «Надія», доктор медичних наук, професор Ірина Олександрівна Судома представила доповідь, у якій розглянула користь використання PRP-терапії для так званого омолодження яєчників.

Загальновідомим є той факт, що тромбоцити містять велику кількість біоактивних молекул та факторів росту, які виділяються при активації та сприяють регенерації тканин. Серед них особливо важливими для функціонування яєчників є фактор росту тромбоцитів (PDGF) та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). PDGF бере участь у регуляції апоптозу та переході фолікулів від ранніх до пізніх стадій розвитку, натомість як VEGF стимулює неоангіогенез і покращує оксигенацію тканин яєчників. Виходячи з загальноприйнятої теорії про обмежений запас фолікулів та ооцитів у жінок, учені очікують, що введення PRP у яєчники може сприяти «порятунку» фолікулів на ранніх стадіях розвитку, які в іншому випадку могли б зазнати атрезії. Крім того, покращення кровопостачання та живлення тканин яєчників може позитивно позначитися на якості ооцитів у наявних антральних та преантральних фолікулах.

Також існує теорія про наявність у яєчниках стовбурових клітин-попередників ооцитів. Хоча вони зазвичай не диференціюються у зрілі ооцити через відсутність відповідної ніші, фактори росту, що містяться в PRP, потенційно здатні стимулювати їх проліферацію та диференціацію, що може привести до формування нових фолікулів.

На сьогодні PRP-терапія широко використовується в різних галузях медицини для стимуляції регенерації тканин. У репродуктології основними показаннями до застосування PRP є зменшення оваріального резерву (погана якість і зменшення кількості ооцитів), а також передчасне або вікове виснаження яєчників. З моменту першої публікації про використання PRP для активації яєчників у 2018 році кількість досліджень на цю тему стрімко зростає. Більшість дослідників відзначають позитивний ефект PRP-терапії, що виражається у збільшенні кількості антральних фолікулів, зниженні рівня фолікулостимулюючого гормону, підвищенні рівня антимюллерового гормону та покращенні результатів ДРТ.

Нещодавній метааналіз X. Li et al. (2023), що включав 10 досліджень (n=793), продемонстрував статистично значуще збільшення кількості антральних фолікулів, ооцитів та ембріонів після введення PRP. Крім того, кращі результати спостерігалися при введенні більшого об'єму PRP (>4 мл). Однак були проведені дослідження, у яких не вдалося виявити позитивного ефекту PRP-терапії. Це могло бути пов'язано з відсутністю чітких критеріїв відбору учасниць, які можуть отримати максимальну користь від цієї процедури, а також з варіабельністю методик отримання та введення PRP. Крім того, на результати застосування PRP-терапії можуть впливати такі фактори, як концентрація тромбоцитів, техніка введення, кількість введеної плазми та технічні можливості виконання процедури. Важливо забезпечити достатню концентрацію тромбоцитів (>1 млн/мл) та оптимальний об'єм введеної плазми (>4 мл). Крім того, атрофічні яєчники за передчасного або вікового виснаження можуть бути менш доступні для введення PRP, що ускладнює технічне виконання процедури.

Незважаючи на обнадійливі результати досліджень, слід пам'ятати, що ефект PRP-терапії є тимчасовим і зазвичай триває не більше 3-6 місяців. Можна розраховувати на дві хвили ефекту: перша (перші 3-4 тижні) – на преантральні та антральні фолікули, друга (третій-четвертий менструальний цикл після введення) – на примордіальні фолікули. Тому більш коректним терміном для цієї процедури було б не «омолодження», а «активація» яєчників, тобто використання їхніх резервів для репродуктивної функції. PRP-терапія не може розглядатися як метод зворотного розвитку менопаузи, але може бути корисним інструментом для покращення результатів ДРТ у певних категоріях пацієнток.



Медичний директор Клініки репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка «РІД», співзасновниця Медичного тренінгового центру, лікар акушер-гінеколог, генетик Ксенія Георгіївна Хажиленко у своїй доповіді зупинилася на контрагументах щодо використання інтраоваріальної PRP-терапії.

Тромбоцитарні фактори росту, які містяться в α -гранулах тромбоцитів, здатні не лише викликати бажані ефекти, такі як неоангіогенез, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу та протизапальна дія, але й можуть мати небажані наслідки. Зокрема, PRP може підсилювати синтез ДНК, спричиняти мітогенний ефект, активувати ріст гранульозних клітин та пригнічувати їх апоптоз. Ці ефекти викликають занепокоєння, оскільки їх напрямом може бути не лише позитивним. Численні дослідження та метааналізи, присвячені питанням безпеки ДРТ, виділяють яєчники як орган, щодо якого прослідковується певна асоціація між лікуванням безпліддя та виникненням пухлин. Хоча зв'язок із раком яєчників не є статистично достовірним, спостерігається збільшення частоти розвитку пухлин у віддаленому періоді після лікування безпліддя. Переважно це пов'язують із функцією яєчників та стимуляцією, яку проходять пацієнтки для отримання більшої кількості ооцитів.

Пошук наукових даних, присвячених безпеці інтраоваріальної PRP-терапії, виявив, що кількість досліджень на цю тему є вкрай обмеженою. У більшості публікацій питання безпеки або ігнорується, або висвітлюється недостатньо, а акцент робиться лише на ефективності PRP. Відкриття у яєчниках дорослих мишей оогоніальних стовбурових клітин (гіпотеза Niikura Y. et al., 2009), здатних диференціюватися в ооцитоподібні клітини, стало основою для ідеї використання PRP для стимуляції яєчників. Однак дослідження показують, що залежно від стимуляції оогоніальні стовбурові клітини можуть використовувати різні шляхи диференціації: ставати ооцитоподібними, мезенхімальними клітинами (основою для фібром яєчників) або стромальною нішею для формування епітеліального раку яєчників. Хоча прямих доказів асоціації PRP-терапії з раком яєчників немає, ці дані вказують на потенційно небезпечний шлях, який не можна ігнорувати.

Крім того, методологія отримання PRP, незважаючи на свою простоту, на сьогодні не є уніфікованою. Параметри центрифугування (швидкість, час), вибір антикоагулянту та концентрація тромбоцитів можуть суттєво впливати на ефективність і безпечність методики. Надмірно високі оберти можуть призводити до передчасної активації тромбоцитів, а недостатня швидкість – до залишкової кількості лейкоцитів із негативним впливом прозапальних цитокінів і вільних радикалів. Різні антикоагулянти по-різному впливають на збереження й функціональність тромбоцитів. Крім того, занадто висока концентрація тромбоцитів (>10%) може мати інгібуючий вплив замість стимулюючого.

Опитування українських ембріологів підтвердило відсутність стандартизації методики PRP-терапії у вітчизняних клініках. Параметри центрифугування, кількість етапів і відповідальний персонал варіюються від клініки до клініки, що може давати непередбачувані ефекти. Таким чином, на сьогодні інтраоваріальне введення PRP представляє собою феномен «забагато і зашвидко». Відсутність даних щодо довгострокової безпеки, брак стандартизації методики та пильності щодо можливих негативних наслідків викликають занепокоєння. Перш ніж широко впроваджувати PRP-терапію у клінічну практику, необхідно провести додаткові дослідження, розробити стандартизовані протоколи й належним чином інформувати пацієнток про потенційні ризики. Лише за таких умов можна гарантувати безпеку та ефективність цієї перспективної методики.

Ключові помилки в ембріололабораторії



Старший ембріолог клініки «АйвіМед. Родинне джерело» Ольга Володимирівна Малота у своїй доповіді розглянула проблему людських помилок в ембріологічній лабораторії. Людський фактор визначається як взаємозв'язок між людьми, інструментами, які вони використовують, і середовищем, в якому вони живуть і працюють. Помилки, допущені через неухважність, забудькуватість, недбалість або погану мотивацію, можуть мати серйозні наслідки для результатів лікування безпліддя.

Невідповідності або помилки в роботі ембріологічної лабораторії можна класифікувати за їх значимістю та впливом на цикли лікування безпліддя. Мінімальний рівень – помилки, які вдалося вчасно виявити й виправити без негативних наслідків для біоматеріалу чи циклу лікування. Середній рівень передбачає негативний вплив на біоматеріал або цикл, але без повної втрати шансів на успіх. Істотний рівень – втрата або порушення прямого циклу, що значно знижує шанси пацієнта на успіх. Значний рівень – рідкісні, але дуже серйозні помилки, які призводять до повної втрати циклу, шкоди для пацієнтів або навіть народження не тієї дитини не в тій родині.

Крім того, помилки можуть бути активними (спричиненими дією) або пасивними (залежними від системи роботи закладу). Активні помилки, у свою чергу, можуть бути пов'язані з недостатніми навичками ембріолога, браком теоретичних знань, порушенням протоколів і стандартних операційних процедур.

Серед основних факторів, що сприяють виникненню людських помилок в ембріологічній лабораторії, можна виділити стрес, автоматизм (свідомий і мимовільний) та неоднозначну підзвітність. Стрес може бути викликаний втому, неадекватним розподілом роботи, професійним вигоранням, несправедливою оцінкою роботи керівництвом або нездоровою атмосферою в колективі. В українських реаліях додатковим потужним фактором стресу є війна та обстріли. Важливо бути уважним до емоційного стану колег і давати їм можливість відпочити, особливо в дні, коли виконуються відповідальні процедури.

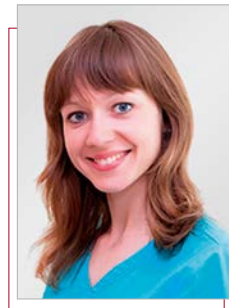
Автоматизм може призвести до ігнорування важливих моментів у процедурах, які ембріолог здійснює щодня. Мимовільний автоматизм виникає, коли людину відволікають, і вона втрачає думку або забуває, на якому етапі процедури вона зупинилася. Неоднозначна підзвітність, коли два свідки перекладають відповідальність один на одного, також може стати причиною помилок.

Для мінімізації людських помилок в ембріологічній лабораторії важливо створити атмосферу довіри та взаємопідтримки в колективі. Кожен працівник повинен відчувати, що може відкрито повідомити про допущену помилку, щоб її можна було вчасно виправити з мінімальними втратами для пацієнта. Регулярне проведення тимблінггових заходів та уважність членів команди один до одного сприяють формуванню здорових робочих стосунків. Налагоджена система комунікації та електронного документообігу є ключовим фактором у запобіганні помилкам. Використання спеціалізованого програмного забезпечення дозволяє уникнути помилок, пов'язаних із ручним заповненням документів та передачею інформації. Важливо, щоб усі члени команди, від координаторів пацієнтів до ембріологів, своєчасно вносили необхідні дані та були поінформовані про особливості кожного циклу лікування.

Для ефективної профілактики помилок необхідно регулярно аналізувати випадки невідповідностей, що сталися в лабораторії. Метою такого аналізу є не пошук винних, а виявлення слабких місць у системі роботи та розробка заходів для їх усунення. Кожна процедура

може бути розділена на преаналітичну, аналітичну та постаналітичну фази, і для кожної з них слід визначити потенційні джерела помилок та способи їх попередження.

Важливо переглянути роль ембріолога не лише як технічного працівника, а й як фахівця, здатного аналізувати всю систему роботи лабораторії та ухвалювати обґрунтовані рішення. Регулярне навчання та підвищення кваліфікації ембріологів, а також ознайомлення всіх працівників клініки з особливостями роботи ембріологічної лабораторії сприяють формуванню культури безпеки та якості.



Тему помилок в ембріології з точки зору технічного фактора розглянула науковий співробітник медичного центру «IVF Laboratory» Центру фертильності Єльського університету (США), старший ембріолог, кандидат біологічних наук Ольга Володимирівна Чапля.

Незважаючи на те що людський фактор відіграє значну роль у появі лабораторних помилок, технічні аспекти, такі як планування

приміщень, вибір обладнання та витратних матеріалів, а також функціонування електронних систем документообігу, також мають суттєвий вплив на ризик виникнення невідповідностей. Створення ідеальної ембріологічної лабораторії є складним завданням, оскільки необхідно враховувати безліч факторів, зокрема мінімальний і максимальний обсяг пацієнтів, розташування суміжних приміщень (кріосховища, операційної, кімнати для трансферів тощо), забезпечення адекватного сполучення між ними. Найчастіше зустрічаються проблеми «кишкоподібної» лабораторії з вузькими проходами або, навпаки, занадто великих приміщень з нераціональним розташуванням обладнання. Тому при плануванні ембріологічної лабораторії важливо заздалегідь продумати такі аспекти, як подача газів, зберігання балонів, заправка кріосховища, електрифікація приміщення, резервне енергопостачання, система вентиляції та контроль доступу до лабораторії. Недоліки в кожному з цих аспектів можуть призвести до серйозних проблем у функціонуванні лабораторії та якості роботи з біоматеріалом.

Оптимальне оснащення ембріологічної лабораторії передбачає наявність не лише основного обладнання, а й резервних одиниць на випадок виходу з ладу тих чи інших приладів. Дублювання ключових елементів обладнання, таких як мікроскопи та інкубатори, може бути дорогим, але критично важливим для забезпечення безперервної роботи лабораторії. Крім того, необхідно мати запас змінних елементів для основного обладнання, налагодити співпрацю з надійними сервісними службами та впровадити систему постійного контролю якості роботи приладів. Встановлення системи віддаленого сповіщення про збої в роботі обладнання також є важливим елементом запобігання критичним помилкам.

Навіть найретельніше дотримання всіх рекомендацій щодо оснащення та функціонування ембріологічної лабораторії не може повністю застрахувати від проблем, пов'язаних із якістю витратних матеріалів. Незважаючи на прагнення до автоматизації процесів в ембріологічній лабораторії з метою мінімізації людського фактора, повна заміна ембріологів машинами поки що залишається неможливою. Хоча вже існують системи автоматизованої ін'єкції сперматозоїдів в ооцит (ICSI), вітрифікації ембріонів та роботизованого зберігання кріоконсервованих зразків, кожна із цих систем має свої обмеження і не може повністю замінити роботу ембріолога.

Таким чином, технічний фактор відіграє суттєву роль у виникненні помилок в ембріологічній лабораторії нарівні з людським фактором. Ретельне планування приміщень, оптимальне оснащення лабораторії, контроль ключових показників ефективності та впровадження електронних систем документообігу можуть знизити ризик виникнення невідповідностей.

Підсумовуючи, можна зазначити, що конференція «One Day Focus. Репродуктологія» стала важливим кроком на шляху до консолідації зусиль українських фахівців у галузі репродуктивної медицини. Обмін досвідом, дискусії та критичний аналіз сучасних методів діагностики й лікування безпліддя сприятимуть подальшому розвитку репродуктології в Україні. Водночас необхідні подальші зусилля для проведення додаткових досліджень, розробки стандартизованих протоколів та алгоритмів прийняття рішень із метою оптимізації результатів лікування та забезпечення безпеки пацієнтів.

Підготувала Анна Сочнева

Dienogest Вігест-КВ

**Стандарт
лікування
ендометріозу¹**



- **Ефективне зменшення болю при ендометріозі²**
- **Достовірне зменшення кількості та розмірів вузликів ендометріозу²**
- **Добре переноситься при тривалому використанні²**



Реєстраційне посвідчення № UA/19230/01/01 від 23.02.2022. Наказ МОЗ України від 23.02.2022 р. № 360.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Сучасні принципи консервативного лікування ендометріозу у світлі сучасних гайдлайнів

Ендометріоз — поширене гінекологічне захворювання, що супроводжується хронічним тазовим болем, дисменореєю та безпліддям. Ендометріоз значно погіршує якість життя жінок і потребує комплексного підходу до лікування. Консервативна терапія як перша лінія лікування ставить на меті зменшення болю, зупинку прогресування ендометріозних вогнищ та збереження фертильності. У рамках науково-практичної конференції «Репродуктивне здоров'я жінки: від теорії до практики» заслужений лікар України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Надія Яківна Жилка представила доповідь «Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу», у якій акцентувала увагу на сучасних принципах консервативної терапії ендометріозу через призму вітчизняних і міжнародних гайдлайнів.

Ключові слова: ендометріоз, консервативна терапія, больовий синдром, нестероїдні протизапальні препарати, дексібупрофен, гестагени, дієногест, Вігест-КВ, Декстемп.

Ендометріоз є поширеним гінекологічним захворюванням у жінок репродуктивного віку, при якому клітини ендометрія розростаються за межі внутрішніх стінок матки, спричиняючи хронічний запальний процес. Генітальний ендометріоз — доброякісне гормонозалежне захворювання, в основі якого лежить гетеротопія ендометрія на фоні порушення функції осі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» та імунного дисбалансу за генетичної схильності. Патогенез ендометріозу надзвичайно багатофакторний, що ускладнює підходи до лікування. За даними європейських експертів, поширеність цієї патології становить близько 10% у загальній жіночій популяції та майже 50% — серед жінок із безпліддям.

Особливості менеджменту ендометріозу як багатофакторного та рецидивуючого захворювання

Основні симптоми ендометріозу включають біль, дисменорею, збільшення матки або порушення її контурів, безпліддя. Ці прояви значно погіршують якість життя жінки, впливаючи на соціальний статус, індивідуальне життя та взаємовідносини в оточенні. Ускладнення ендометріозу можуть бути надзвичайно важкими, включаючи підвищений ризик раку яєчників, грудної та щитоподібної залози.

Ендометріоз, будучи хронічним і прогресуючим захворюванням, має значний негативний вплив на різні аспекти життя жінки. Хоча саме захворювання не є безпосередньо спричиненим соціальними факторами, його наслідки можуть суттєво впливати на соціальне життя та взаємодію жінки з оточенням. Ендометріоз позначається на фізичному функціонуванні, повсякденній діяльності, соціальному житті, освіті та роботі, сексуальних та інтимних відносинах, психічному здоров'ї та емоційному благополуччі. Жінки з ендометріозом часто мають високий рівень тривожності та депресії.

Надзвичайно складним питанням менеджменту ендометріозу вважається його рецидивність. Основний процес, який викликає це захворювання, може не припинятися навіть після хірургічного або медичного втручання. Останні дослідження показують, що дисменорея рецидує у 30% жінок протягом року після лапароскопічної операції. Це викликає занепокоєння лікарів і спонукає шукати нові, більш ефективні підходи до лікування та запобігання рецидивам.

При веденні пацієнток з ендометріозом клініцисти керуються загальним алгоритмом організації медичної допомоги, зокрема Уніфікованим клінічним протоколом «Тактика ведення пацієнток із генітальним ендометріозом» (2016), а також настановою Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) щодо менеджменту ендометріозу, яку оновлено в 2022 році. Важливо також зазначити, що ендометріоз слід розглядати як хронічне захворювання, яке потребує розробки плану довгострокового ведення з максимальним використанням медикаментозного лікування задля запобігання як первинним, так і повторним хірургічним втручанням. Терапія має тривати до періоду менопаузи або поки не настане бажана вагітність.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу (2016), алгоритм менеджменту ендометріозу передбачає наступні кроки:

- у разі підозри на ендометріоз призначається медикаментозна терапія першої лінії — гестагени, комбіновані оральні контрацептиви (КОК), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- за неефективності терапії залучаються додаткові методи обстеження — ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія, консультація суміжних спеціалістів або лапароскопія з діагностичною та лікувальною метою;
- для профілактики рецидивів застосовуються гестагени курсом не менше 6 міс після оперативного втручання. Якщо це неможливо, використовують агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону або внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом;
- за неефективності терапії або оперативного втручання проводиться додаткове обстеження суміжними спеціалістами, перегляд діагнозу, корекція лікування за участю мультидисциплінарної підтримки.

Місце НПЗП у терапії болю

Відповідно до сучасних українських і міжнародних рекомендацій, пріоритетним підходом до менеджменту ендометріозу у жінок репродуктивного віку є консервативне лікування. Основна мета — полегшення болю як основної скарги хворих на ендометріоз, обмеження прогресування процесу і відновлення або збереження фертильності за необхідності. Результати Кокранівського огляду 2003 року продемонстрували, що у жінок із дисменореєю НПЗП виявилися значно ефективнішими, ніж плацебо, у полегшенні болю (Maforibanks J., 2003). Значний відсоток жінок у цьому дослідженні мали ендометріоз як причину альгодисменореї.

Отже, сучасні гайдлайни та результати міжнародних досліджень свідчать на користь застосування НПЗП, таких як ібупрофен або напроксен, при терапії болю, спричиненого ендометріозом. Однак, якщо лікування із застосуванням цих препаратів не мало успіху, рекомендовано переходити до гестагенів, наприклад дієногесту, який є першою лінією терапії. Згідно з клінічним протоколом, НПЗП можуть призначатися як терапія першої лінії при болю, спричиненому ендометріозом. Водночас їх тривале використання підвищує вірогідність побічних ефектів із боку шлунково-кишкової та серцево-судинної систем, тому призначати ці препарати рекомендовано коротким курсом.

Ібупрофен — НПЗП із групи похідних пропіонової кислоти, який включено до основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я для лікування гінекологічних патологій. Дія ібупрофену базується на пригніченні синтезу простагландинів, зокрема його здатності до інгібування продукції лейкотрієнів; препарат також чинить протизапальну, протинабрякову, знеболювальну і жарознижувальну дію. У більшості препаратів, що існують на фармацевтичному ринку, ібупрофен представлений у вигляді діастереоізомерної (рацемічної) суміші, яка містить в однаковій кількості ліво- (R) і правообертальний (S) стереоізомери. Фармакологічно активним є переважно правообертальний ізомер ібупрофену, відомий як дексібупрофен.

Дексібупрофен, єдиний фармакологічно активний енантіомер ібупрофену, який застосовується з 1992-1993 років, має здатність пригнічувати циклооксигеназу в клінічно значущих концентраціях. In vitro дексібупрофен інгібує синтез простагландинів у 100 разів сильніше, ніж R-ібупрофен. Доза дексібупрофену, необхідна для зняття болю аналогічної інтенсивності, у 2 рази нижча, ніж доза ібупрофену. Це означає, що дексібупрофен у 2 рази ефективніший і, відповідно, при перерахунку дешевший, а також, що важливо, має значно кращий профіль безпеки порівняно з ібупрофеном, що зумовлено високим рівнем його фармакологічної активності та перевагами над іншими діючими речовинами. Препарат також має низьку гастроінтестинальну та кардіоваскулярну токсичність.

Відомим представником дексібупрофену на фармацевтичному ринку України є препарат Декстемп (АТ «Київський вітамінний завод»), перевагами якого є виготовлення на сучасному обладнанні, що відповідає вимогам належної виробничої практики (GMP), і наявність двох форм випуску (таблетки дозуванням 200 і 400 мг), що дозволяє індивідуально підбирати дозу в широких межах з урахуванням інтенсивності больового синдрому — від початкових 200 мг до максимальної добової дози в 1200 мг, а ще й доступність за ціною.

Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу

Гормональна терапія ендометріозу базується на доказах того, що він є «стероїдозалежним» станом. Лікування включає препарати, які змінюють гормональне середовище шляхом пригнічення функції яєчників або безпосередньо діють на стероїдні рецептори та ферменти.

Згідно з настановою ESHRE (2022), пацієнткам з ендометріозом показані наступні групи препаратів:

- гестагени (препарати першої лінії);
- антигестагени;
- КОК;
- агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону;
- антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону;
- внутрішньоматкова система з левоноргестрелом;
- даназол;
- інгібітори ароматази (наприклад, летрозол).

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної



Н.Я. Жилка

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» (2016), у якості патогенетичної терапії першої лінії рекомендовано розглядати монотерапію одним із традиційних гестагенів (дієногест, левоноргестрел, медроксипрогестерон, норетистерон, ципротерон) (МОЗ, 2016). Наразі відсутні докази більшої ефективності одного препарату групи гестагенів щодо інших, тому вибір терапії здійснюється на основі вивчення спектра побічних ефектів, індивідуальної переносимості та вартості лікування. Є свідчення ефективності цих препаратів як передопераційної підготовки, а також докази того, що їх застосування в післяопераційному періоді забезпечує значно довший протибольовий ефект. Ефективність гестагенів при підтвердженому діагнозі ендометріозу виявилася такою ж, як і КОК та НПЗП. Завдяки хорошій переносимості та найменшій кількості побічних ефектів вони залишаються пріоритетними для використання (МОЗ, 2016).

Дієногест є найбільш поширеним гестагеном, рекомендованим для лікування ендометріозу у світовій клінічній практиці. Український препарат дієногесту Вігест-КВ (АТ «Київський вітамінний завод») має склад і показання до застосування, ідентичні міжнародним аналогам. Механізм дії дієногесту полягає в особливому впливі на овуляцію, що включає індукцію апоптозу гранульозних клітин зростаючого фолікула, слабо виражений центральний ефект на рівні гіпоталамо-гіпофізарної системи (інгібування секреції фолікулоstimулюючого й лютелінізуючого гормонів) та помірне зниження продукції естрадіолу до рівня терапевтичного вікна. Такий механізм дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту.

Вігест-КВ (дієногест) — новий препарат стандартної терапії для лікування ендометріозу від АТ «Київський вітамінний завод» був створений у співпраці з європейським виробником гормональних препаратів, при цьому ціна терапії Вігестом-КВ — українська, як для своїх. Уже перші клінічні дослідження, проведені в Україні, продемонстрували високу ефективність і безпеку при лікуванні ендометріозу, аналогічну оригінальному препарату. Вігест-КВ безпосередньо впливає на ендометріозні вогнища, викликаючи децидуалізацію клітин стромы та секреторну трансформацію епітеліальних клітин ендометрія, що приводить до атрофії при безперервному використанні. Пригнічення овуляції на фоні прийому пероральних гестагенів дозволяє знизити ризик рецидивів ендометріозу, що є одним із найактуальніших питань сучасної гінекології, а також зберегти знижений оваріальний резерв у пацієнток із відстроченими репродуктивними планами. Дієногест включений до стандартів лікування ендометріозу відповідно до клінічного протоколу та настанови ESHRE (2022). Препарат має потужну антипроліферативну дію на ендометрій, антиангіогенні, протизапальні та імунomodуючі властивості.

Рекомендована доза препарату Вігест-КВ становить 2 мг/добу. Тривалість лікування може варіюватися від 24 до 65 тижнів, що забезпечує прогресуюче зменшення інтенсивності больових проявів захворювання, покращення якості життя пацієнток і відсутність клінічної симптоматики протягом 6 місяців після припинення прийому.

Отже, консервативна терапія залишається першою лінією лікування ендометріозу, особливо у жінок із репродуктивними планами. Рациональне поєднання НПЗП для купірування больового синдрому та гормональних лікарських засобів для патогенетичного контролю захворювання дозволяє досягти оптимальних результатів лікування. Під час війни наявність на фармацевтичному ринку своїх, українських, аналогів європейських оригінальних препаратів, таких як дексібупрофен (Декстемп) і дієногест (Вігест-КВ), розширює терапевтичні можливості та забезпечує доступність ефективного лікування для пацієнток з ендометріозом.

Підготувала Анна Сочнева

Менопаузальна гормональна терапія у жінок з онкологічними захворюваннями в анамнезі: виклики та перспективи

Менопауза є важливим етапом у житті кожної жінки, що характеризується припиненням менструальної функції та зниженням рівня естрогенів в організмі. Цей період супроводжується низкою фізіологічних і психологічних змін, які можуть суттєво впливати на якість життя. Менопаузальна гормональна терапія (МГТ) є ефективним методом корекції клімактеричних симптомів та покращення загального самопочуття жінок у постменопаузі. Однак призначення МГТ пацієнткам з онкологічними захворюваннями в анамнезі залишається складним і дискусійним питанням, яке потребує ретельного аналізу потенційної користі та ризиків.

У рамках онлайн-вебінару «Менопауза: онкоризики в майбутньому і онкологія в анамнезі», який відбувся 28 лютого, старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», доктор медичних наук Ольга Олександрівна Єфіменко та лікар онкогинеколог науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку» Аліна Сергіївна Рекута представили спільну доповідь, у якій висвітлили сучасні підходи до призначення гормональної терапії пацієнткам менопаузального віку, зокрема з обтяженим онкологічним анамнезом. **Ключові слова:** менопауза, клімактеричні симптоми, менопаузальна гормональна терапія, рак грудної залози, носійство мутацій генів BRCA1/2, рак яєчників, рак шийки матки.

О.О. Єфіменко представила клінічні випадки, що стосуються ведення жінок менопаузального віку, з акцентуванням уваги на глибшому розумінні проблем, з якими стикаються пацієнтки цього профілю, та визначенням потенційних недоліків в існуючих підходах до їх менеджменту.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 49 років, звернулася зі скаргами на тяжкий перебіг клімактеричного синдрому. Незважаючи на відсутність патологічних змін за даними мамографії та ультразвукового дослідження органів малого таза, лікарі відмовили їй у призначенні МГТ через підвищений рівень D-димеру в крові.

На думку спікера, даний клінічний випадок демонструє недостатнє розуміння медичними фахівцями принципів призначення МГТ та необхідність більш глибокого аналізу індивідуальних показань і протипоказань до її застосування.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 52 років, успішно отримувала МГТ комбінованим препаратом естрадіолу та дидрогестерону, що дозволило ефективно контролювати симптоми менопаузи. Однак згодом лікар необгрунтовано замінив цей препарат дидрогестероном, що не відповідає сучасним рекомендаціям із ведення менопаузи.

Цей випадок наголошує на важливості регулярного оновлення знань лікарів і дотримання міжнародних стандартів при призначенні МГТ.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 40 років, якій у 17-річному віці було проведено радикальне хірургічне лікування з приводу раку яєчників. Незважаючи на відсутність будь-якої гормональної терапії протягом наступних 23 років, жінка зберегла молодість і красу, що свідчить про потужні компенсаторні механізми організму. Водночас тривала естрогенна недостатність призвела до розвитку остеопорозу та інших обмінних порушень.

Цей випадок наочно демонструє необхідність індивідуального підходу до призначення МГТ, навіть у пацієнок

з онкологічним анамнезом, з урахуванням співвідношення потенційних ризиків і користі.

А.С. Рекута у своїй доповіді «МГТ після лікування онкогинекологічних захворювань» акцентувала увагу на сучасних підходах до призначення МГТ із позицій лікаря-онколога.

У сучасній медичній спільноті спостерігається тенденція до більш прийняттого ставлення до призначення МГТ пацієнткам після лікування онкогинекологічних захворювань. Це пов'язано з появою нових результатів досліджень, які свідчать про потенційну безпечність та ефективність МГТ у певних групах онкологічних пацієнок. Однак, незважаючи на ці дані, питання призначення МГТ у таких випадках потребує індивідуального підходу та ретельного аналізу потенційних ризиків і користі.

В Україні питання призначення МГТ регулюються двома основними нормативними документами: Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» (2022) та клінічною настановою, заснованою на доказах, «Менопаузальні симптоми та гормональна терапія» (2017). Слід зазначити, що в протоколі відсутня інформація про застосування МГТ у пацієнок онкологічного профілю, тоді як клінічна настанова містить більш детальні рекомендації з цього питання. Ознайомлення лікарів-практиків з інформацією, наведеною в клінічній настанові, є важливим для прийняття обгрунтованих рішень щодо призначення МГТ пацієнткам з онкологічним анамнезом.

Окрім вітчизняних нормативних документів, важливу роль у прийнятті рішень щодо призначення МГТ відіграють міжнародні рекомендації, зокрема рекомендації Європейського товариства з менопаузи та андропаузи (European Menopause and Andropause Society, EMAS) і Міжнародного товариства онкогинекологів (International Gynecologic Cancer Society, IGCS). Ці документи, що знаходяться у вільному доступі, є цінним джерелом інформації для лікарів-практиків.

Рак грудної залози та МГТ

Рак грудної залози (РГЗ) є одним із найбільш поширених злоякісних процесів у жінок із піком захворюваності

у віці близько 50 років, що припадає на період перименопаузи (рис. 1). Дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative, WHI), проведене у США з 1993 по 1998 рік, стало одним із найбільш резонансних у контексті вивчення ризиків МГТ (Rossouw J.E., 2022). У дослідженні взяли участь понад 16,5 тис. здорових жінок у менопаузі віком від 50 до 79 років, які отримували комбіновану МГТ або плацебо. Після 5 років спостереження автори дійшли висновку, що прийом комбінованої МГТ пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення інвазивного РГЗ (в 1,26 раза), а також порушень мозкового кровообігу та інфаркту міокарда. Ці результати спричинили значне скорочення призначень МГТ (Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, 2015).

У 2015 році дослідницька група WHI також оцінювала вплив естрогенної монотерапії на здоров'я жінок, які перенесли пангістеректомію з неонкологічних причин (Roehm E., 2015). Протягом 13 років спостереження було виявлено, що у цих пацієнок спостерігалось достовірне зниження ризику виникнення



О.О. Єфіменко



А.С. Рекута

інвазивного РГЗ, а прийом естрогенів не впливав на ризик розвитку інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця та венозного тромбоемболізму. Ці результати свідчать про те, що ключовим фактором, який впливає на ризики МГТ, є наявність гестагенного компоненту.

О.О. Єфіменко зазначила, що в дослідженні WHI у якості гестагенного компоненту використовувався медроксипрогестерону ацетат, який не застосовується в складі МГТ в Україні та Європі. Цей факт став предметом широкого обговорення в науковій спільноті, й американські дослідники неодноразово вибачалися за екстраполяцію даних, отриманих при використанні медроксипрогестерону ацетату, на всі види МГТ. Адже медроксипрогестерону ацетат вважається дуже небезпечним компонентом, і його застосування могло вплинути на результати дослідження.

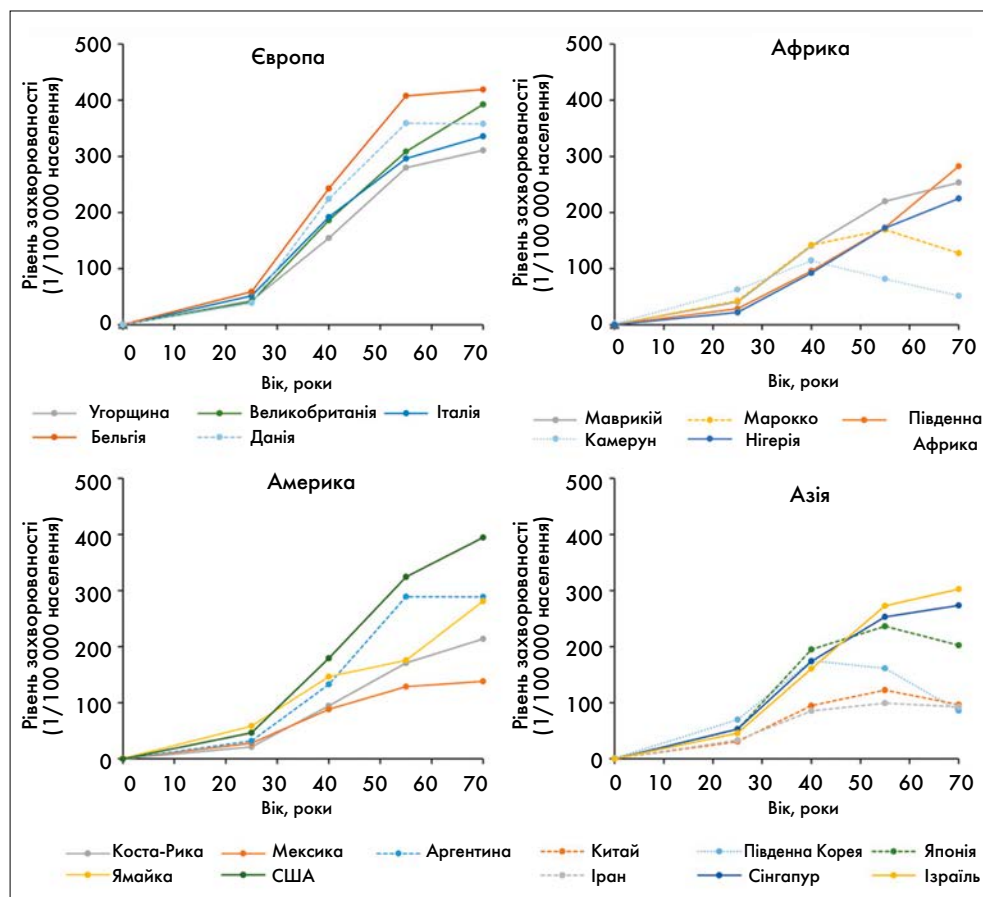


Рис. 1. Вікова структура захворюваності на РГЗ у світі (Lei S., 2021)

Результати дослідження WHI спричинили значний резонанс і призвели до того, що багато жінок в усьому світі почали відмовлятися від МГТ через страх перед потенційними ризиками. Це явище отримало назву «втрачене покоління», оскільки відмова від МГТ призвела до зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань у жінок. Саме кардіологи першими забили на сполох, звернувши увагу на цю проблему.

Незважаючи на суперечливі результати дослідження WHI мало важливе значення для розуміння оптимальних строків призначення МГТ, оскільки показало, що вона має цілий ряд переваг, якщо розпочата вчасно. У дослідженні WHI середній вік учасниць становив 63 роки, а максимальний – 89, тобто досліджувані жінки вже мали серцево-судинну патологію та змінені судини внаслідок атеросклеротичних процесів. Саме на базі цього випробування було сформульовано концепцію «вікна можливостей» для призначення МГТ – чим раніше розпочато терапію, тим кращий профілактичний ефект. Оптимальним вважається призначення МГТ не пізніше 10 років після настання менопаузи й у віці не старше 60 років.

А.С. Рекута акцентувала увагу на тому, що з моменту публікації результатів дослідження WHI минуло багато років, і в цей період було проведено п'ять великих досліджень за участю близько 800 тис. жінок, які спростували негативний вплив МГТ (Franke H.R., 2003; Fournier A., 2009; Lytinen H., 2009; Baber R.J., 2016; Chlebowski R.T., 2020).

Питання призначення МГТ жінкам, які перенесли лікування РГЗ, було предметом двох ідентичних досліджень HABITS та Stockholm, проведених у Швеції в період з 1997 по 2003 рік (Holmberg L., 2004; von Schoultz E., 2005). У цих дослідженнях жінки отримували комбіновану МГТ або монотерапію естрогенами, у тому числі з використанням медроксипрогестерону ацетату, протягом у середньому двох років. Результати дослідження HABITS показали майже триразове підвищення ризику рецидиву у жінок, які приймали МГТ, тоді як дослідження Stockholm не виявило таких змін. Проте обидва дослідження були передчасно припинені через результати HABITS. Пізніше було встановлено, що групи в цих дослідженнях були неоднорідними, що могло вплинути на результати.

Дослідження D.A. Decker et al. (2003) включало в себе вибірку із 277 пацієнток, які мали діагностований РГЗ різних стадій. Учасниці випробування розпочали прийом МГТ у середньому через 3,5 року після встановлення діагнозу РГЗ. Тривалість застосування МГТ у середньому становила 5 років. Гістологічний аналіз пухлин показав, що більше 50% із них характеризувалися високим рівнем експресії естрогенових рецепторів. Результати дослідження продемонстрували відсутність статистично значущої різниці в ризику рецидиву РГЗ між групою пацієнток, які отримували МГТ, та контрольною групою. Також не було виявлено залежності ризику рецидиву від типу застосовуваної МГТ. Утім відмічалось, що загальна виживаність у групі МГТ була вищою ($p=0,02$) порівняно з контрольною групою, що пояснювалося зниженням частоти кардіоваскулярних подій на фоні гормональної терапії.

Дослідження LIBERATE було проведено з метою оцінки ефективності та безпеки застосування тиболону у жінок, які перенесли лікування РГЗ (Speroff L., 2009). У ньому взяли участь 3098 пацієнток

віком від 40 до 79 років (середній вік – 52 роки) із РГЗ I-III стадії за класифікацією TNM. Учасниці були рандомізовані у дві групи: 1556 жінок отримували тиболон, а 1542 – плацебо. Тривалість прийому препарату становила до 5 років. В анамнезі 66,8% пацієнток мав місце прийом тамоксифену, а 6,5% – інгібіторів ароматази. У 57,8% жінок було виявлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів, а у 70% – РГЗ II стадії. Гормонозалежні пухлини були діагностовані у 77,8% випадків (2808 пацієнток). Результати дослідження продемонстрували, що використання тиболону в жінок із гормонозалежним РГЗ асоціювалося зі статистично значущим підвищенням ризику рецидиву захворювання порівняно з групою плацебо. Ці дані викликали розчарування в медичній спільноті, оскільки тиболон розглядався як перспективний засіб для лікування клімактеричного синдрому в пацієнток після РГЗ.

Зважаючи на обмеження щодо застосування МГТ у жінок після лікування РГЗ, альтернативними опціями є використання антидепресантів, таких як габапентин, прегабалін, есциталопрам та венлафаксин (Leon-Ferre R.A., 2017). Проте слід враховувати потенційні побічні ефекти цих препаратів, зокрема підвищений ризик суїцидів при застосуванні венлафаксину. Перспективним напрямком є розробка нових негормональних молекул, таких як фезолінетант, для лікування клімактеричних проявів.

Особливу увагу слід приділяти лікуванню генітоуринарного синдрому в жінок після РГЗ. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), першою лінією терапії є використання негормональних зволожуючих засобів, лубрикантів і супозиторіїв (рис. 2). При персистенції симптомів після негормонального лікування можливе обережне застосування низьких доз вагінальних естрогенів. Перспективним, але недоступним в Україні є використання вагінального дегідроепіандростерону (ДГА).

Носійство мутацій генів BRCA1/2 та МГТ

Носійство мутацій генів BRCA1/2 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РГЗ та раку яєчників (РЯ). У носіїв мутації BRCA1 ризик РГЗ становить до 65%, а ризик РЯ – до 60%, тоді як у носіїв мутації BRCA2 ці показники становлять 45 і 35% відповідно. Захворюваність на РГЗ у жінок – носіїв мутації BRCA1 стрімко зростає у віці 30-40 років, а в носіїв мутації BRCA2 – після 40 років.

Згідно з рекомендаціями Національної комплексної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), для зниження ризику РЯ носіям мутацій BRCA1/2 рекомендована профілактична сальпінгооваріоектомія у віці 35-40 років (для BRCA1) та 40-45 років (для BRCA2). Після хірургічної менопаузи цим пацієнткам може бути рекомендована циклічна комбінована МГТ (наприклад, естрадіол/дидрогестерон у дозуванні 2 мг/10 мг із поступовим переходом на 1 мг/10 мг до досягнення середнього віку природної менопаузи). У носіїв мутацій BRCA1/2, які відмовляються від профілактичної сальпінгооваріоектомії, короткотривала МГТ для корекції менопаузальних симптомів може розглядатися в індивідуальному порядку, оскільки достовірного впливу МГТ на ризик РЯ у цієї категорії пацієнток не виявлено.

Рак яєчників та МГТ

Близько 17% випадків РЯ діагностується у жінок віком до 40 років. Приблизно у 80% епітеліальних пухлин яєчників (серозних, муцинозних, ендометріодних) визначається експресія рецепторів до естрогенів. Дані досліджень *in vitro* щодо впливу естрогенів на проліферацію клітин РЯ суперечливі. Метааналіз Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer (2015), у який були включені дані 52 досліджень за участю понад 12 тис. жінок, показав, що прийом МГТ в анамнезі асоціювався зі збільшенням ризику РЯ в 1,37 раза, переважно за рахунок серозного та ендометріодного гістологічних типів. Підвищення ризику спостерігалось за тривалості МГТ понад 5 років, а після припинення прийому ризик поступово знижувався, але залишався дещо підвищеним навіть через 10 років. Примітно, що жінки, які отримували МГТ, мали кращі показники загальної виживаності та частоти оптимальної циторедукції порівняно із жінками, які не використовували МГТ.

Дані щодо безпечності МГТ після лікування РЯ обмежені. У дослідженні R. Guthrie et al. (2015) за участю 150 пацієнток із РЯ I-IV стадії, половина з яких отримували МГТ, показано достовірне покращення загальної виживаності в групі МГТ (8,5 року проти 5,7 року). Аналогічні результати були отримані в дослідженні X. Liang et al. (2012) за участю 75 пацієнток із серозною та муцинозною аденокарциномою яєчника I-III стадії.

При прийнятті рішення щодо призначення МГТ після лікування РЯ слід враховувати гістологічний тип пухлини. Згідно з класифікацією Всесвітньої

організації охорони здоров'я, виділяють епітеліальний РЯ низького (low-grade) та високого (high-grade) ступенів злоякісності. У пацієнток із low-grade серозною та муцинозною карциномою призначення МГТ може бути обмежене, оскільки ці пухлини є гормонозалежними. Водночас при high-grade серозній, ендометріодній та світлоклітинній аденокарциномі використання комбінованої або монотерапії естрогенами може розглядатися незалежно від стадії захворювання.

Рак шийки матки та МГТ

Рак шийки матки (РШМ) є однією з найпоширеніших гінекологічних злоякісних пухлин, яка часто діагностується у жінок репродуктивного віку. За даними статистики, 80-90% випадків РШМ представлені плоскоклітинною карциномою, а 10-20% – аденокарциномою. Пік захворюваності припадає на вік 35-44 роки, що відповідає активному репродуктивному періоду життя жінки. В умовах війни спостерігається збільшення кількості пацієнток із занедбаними формами РШМ, що пов'язано з обмеженим доступом до медичної допомоги та відтермінуванням діагностичних процедур.

Незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні РШМ, питання призначення МГТ після перенесеного захворювання залишається недостатньо вивченим. Аналіз 10 публікацій, присвячених дослідженню зв'язку між застосуванням МГТ та ризиком розвитку РШМ, показав, що МГТ не підвищує ризик виникнення плоскоклітинної карциноми шийки матки. У деяких випробуваннях навіть спостерігалось зниження цього ризику. Водночас в одному з досліджень було виявлено підвищення ризику розвитку аденокарциноми шийки матки на фоні монотерапії естрогенами, що може бути пов'язано з подібністю епітелію цервікального каналу до ендометрія та наявністю в ньому рецепторів до естрогенів і прогестерону.

Дані щодо безпечності застосування МГТ після лікування РШМ обмежені й переважно базуються на результатах єдиного дослідження Ploch (1987), у якому взяли участь 120 пацієнток із плоскоклітинною карциномою шийки матки I-II стадії. Учасниці отримували комбіновану МГТ або входили до групи контролю. Період спостереження становив від 2 до 6 років. Результати дослідження продемонстрували кращі показники 5-річної безрецидивної виживаності в групі МГТ порівняно з контролем, при цьому різниці в загальній виживаності між групами не було. Дані щодо безпечності МГТ після лікування аденокарциноми шийки матки вкрай обмежені й базуються на двох невеликих ретроспективних дослідженнях, у яких застосовувалась монотерапія естрогенами або тиболоном. У досліджуваних не було виявлено підвищення ризику рецидиву в групі МГТ порівняно з контролем, однак слід враховувати методологічні обмеження цих досліджень.

Таким чином, призначення МГТ жінкам після лікування онкогінекологічних патологій потребує індивідуального підходу й ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків. Рішення має ухвалюватися колегіально, з урахуванням усіх факторів, які можуть впливати на прогноз захворювання та якість життя пацієнтки.

Підготувала Анна Сочнева



Рис. 2. Рекомендації щодо менеджменту генітоуринарного синдрому після лікування РГЗ (Lambertini M., 2023)

Рекомендації з психометричного скринінгу перинатальної депресії*

Перинатальна депресія – розлад настрою, який може виникати як під час вагітності, так і протягом післяпологового періоду, зумовлюючи відтерміновані наслідки не лише для матері та дитини, а й також щодо загальної взаємодії між батьками та немовлям, включаючи труднощі з грудним вигодовуванням, встановленням і зміцненням психологічного зв'язку в родині, подальшими стосунками між партнерами [1]. Наслідки для жінки, яка виношує дитину, включають підвищену ймовірність у майбутньому тривожних розладів або депресії, зниження якості життя з формуванням підґрунтя ризикованої поведінки (наприклад, куріння або вживання алкоголю) та суїцидального мислення. Закономірно, що за таких умов немовля опосередковано зазнає впливів депресивного стану матері – з-поміж них ризик затримки фізичного та розумового розвитку (зокрема, когнітивного та мовного), а також зниження загального рівня здоров'я [2].

Ключові слова: перинатальна депресія, психометричний скринінг, великий депресивний розлад, вагітність, післяпологовий період, опитувальник стану здоров'я пацієнта, Единбурзька шкала післяпологової депресії.

Відповідно до існуючих діагностичних критеріїв великого депресивного розладу (ВДР) (DSM-5, APA, 2013), цей стан визначається наявністю щонайменше п'яти симптомів, включаючи пригнічений настрій, зниження інтересу до активної діяльності, відчуття значного дистресу та функціональні порушення майже щодня протягом щонайменше двох тижнів. Також проявами можуть бути значні зміни ваги або апетиту, безсоння або гіперсомнія, психомоторне збудження або загальмованість, втома або втрата енергії, почуття нікчемності або провини, зниження концентрації уваги або нерішучість, суїцидальне мислення [3].

За висновками систематичного огляду 2005 року, точкова поширеність ВДР під час вагітності та після пологів становить близько 1-6% у різні періоди часу (від I триместру вагітності до 1 року після пологів) [4]. Національне опитування 2008 року, проведене у США за участю понад 14 тис. учасниць віком 18-50 років, показало, що поширеність депресії протягом 12-місячного періоду становила 8% серед вагітних і 9% серед жінок у післяпологовому періоді порівняно з 8% у невагітних [5].

Клінічний нагляд під час вагітності та в післяпологовому періоді передбачає обговорення з вагітними та породіллями їхнього психіатричного анамнезу, поточних симптомів і самопочуття [6]. Крім того, скринінг депресії включає систематичне застосування скринінгових психометричних інструментів (найчастіше – опитувальників або коротких анкет) із заздалегідь визначеним пороговим балом [7, 8]. Особи, які набрали або перевищили пороговий бал, вважаються «скринінг-позитивними» і потребують подальшого обстеження для включення відповідності діагностичним критеріям депресії [8, 9]. Завдяки такому скринінгу можливе якомога більш раннє виявлення і, відповідно, допомога пацієнткам із розладами настрою.

Поширеними психометричними інструментами скринінгу депресії у вагітних жінок і породіль є опитувальник стану здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire – PHQ) та Единбурзька шкала післяпологової депресії (Edinburgh Postnatal Depression Scale – EPDS) [8, 10, 11], які можуть використовуватись не лише для скринінгу, а й для діагностичного обстеження осіб із підозрою на депресивний розлад, для

відстеження динаміки терапії або визначення ризиків рецидиву при обтяженому анамнезі [7].

У 2013 році Канадська цільова група з профілактичної охорони здоров'я (Canadian Task Force on Preventive Health Care – СТФРНС) рекомендувала не проводити скринінг перинатальної депресії [12]. Утім ставлення клініцистів до зазначеної стратегії ведення пацієнтів залишалось варіативним. Це зумовило необхідність перегляду недоліків і переваг зазначеного діагностичного підходу з урахуванням потреб пацієнта і забезпеченням тактичної ясності для лікаря. Настанова, оновлена 2022 року, замінює попередні рекомендації.

Пропонуємо вашій увазі огляд основних положень документа (повна версія опублікована у Canadian Medical Association Journal від 25.07.2022 р.).

Мета

СТФРНС як незалежна група клініцистів і науковців презентувала дану настанову за наукової підтримки співробітників Агентства громадської охорони здоров'я Канади (Public Health Agency of Canada – PHAC). Мета роботи – систематичний огляд з аналізом переваг та небажаних наслідків скринінгу депресії у вагітних жінок і породіль.

Поточна настанова є керівництвом для медичних працівників первинної ланки (лікарів, медсестер, акушерок та інших осіб, які уповноважені надавати допомогу під час вагітності або в післяпологовому періоді), директивних органів і пацієнтів щодо скринінгу депресії у жінок під час вагітності та протягом 1 року після пологів [13], а також для осіб, які можуть бути схильні до підвищеного ризику депресії (наприклад, психотравми в ранньому дитинстві, обтяжений щодо депресії сімейний анамнез) [14].

Дані рекомендації не поширюються на осіб із поточним діагнозом депресії або іншого психічного розладу, наявністю цього стану в анамнезі; на пацієнтів, які проходять обстеження або лікування з приводу психічних розладів; тих, хто отримує допомогу в психіатричних або інших закладах охорони психічного здоров'я, а також на осіб, які звертаються по допомогу у зв'язку з ознаками депресії. Ця настанова не охоплює питань

стандартної медичної допомоги, яка передбачає клінічне опитування та обговорення з пацієнтом стану його психічного здоров'я на основі клінічного судження лікаря; наведені рекомендації також не стосуються діагностики, у межах якої лікар, передбачаючи наявність у пацієнта депресії, проводить відповідне тестування.

Матеріали та методи

Термін «скринінг» за даною настановою означає процес, під час якого надавачі первинної медичної допомоги пропонують кожній вагітній жінці або породіллі, яка до цього не повідомляла про симптоми депресії, відповіді на питання анкети. Оцінка результату за пороговим балом визначає подальші дії щодо пацієнок, бал яких дорівнює граничному або перевищує такий [7-9].

Рецензований пошук був проведений у наукометричних базах даних MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL і Кокранівській бібліотеці з моменту їх створення до 27 березня 2022 року з додатковим пошуком матеріалів обмеженого доступу. Не аналізувалися дослідження, до яких залучалися пацієнти з недавнім або поточним діагнозом депресії; особи, які отримують лікування у зв'язку з депресією або іншими психічними розладами, а також психологічну допомогу з приводу змін психічного здоров'я; особи, які проходять обстеження в психіатричних установах. Серед потенційних переваг скринінгу розглядали можливість виявлення симптомів депресії, раннього впливу на якість життя, здатність до батьківства, суїцидальність, стосунки з партнерами, взаємодію між майбутньою матір'ю та дитиною, здоров'я і розвиток немовляти. Потенційною шкодою скринінгу вважали хибнопозитивні результати, гіпердіагностику, стигматизацію та небажані терапевтичні наслідки.

Обґрунтування висновків здійснювали відповідно до системи класифікації та оцінки якості рекомендацій GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [15]. Докази класифікували за рівнем достовірності (високий, середній, низький або дуже низький).

• Рекомендації високого рівня – твердження, відносно яких СТФРНС впевнена, що бажані ефекти втручання переважають небажані явища

(наполеглива рекомендація на користь втручання) або навпаки (наполеглива рекомендація проти втручання). Рекомендації високого рівня зазвичай спираються на дані високого ступеня достовірності й означають, що для більшості індивідумів визначений спосіб дій буде найкращим [16].

• Умовні рекомендації – це твердження, для яких бажані ефекти, ймовірно, переважають над небажаними (умовна рекомендація на користь втручання) або небажані ефекти переважають над бажаними (умовна рекомендація проти втручання) за наявності суттєвої невизначеності. Рекомендації надаються як умовні, якщо достовірність доказів нижча, коли різниця між бажаними та небажаними наслідками незначна і баланс залежить від цінностей пацієнта або за умови високої варіабельності цих чинників.

Пропозиція СТФРНС-2022

СТФРНС не рекомендує проводити психометричний скринінг депресії за допомогою опитувальника з пороговими балами для диференціації «скринінг-позитивних» і «скринінг-негативних» результатів у всіх вагітних жінок та в післяпологовому періоді (до 1 року після пологів) (умовна рекомендація, докази дуже низької достовірності).

• Рекомендація не стосується вагітних або жінок у післяпологовому періоді, які мають депресію в анамнезі, або тих, хто вже проходить обстеження чи лікування щодо інших психічних розладів.

• Рекомендація має відношення до процесу застосування лікарями первинної медичної ланки скринінгових інструментів (опитувальників) у кожної пацієнтки, яка не повідомляє про симптоми депресії, і використання попередньо визначеного порогового бала для диференціації осіб як таких, що мають позитивні або негативні результати. Надаючи допомогу пацієнткам під час вагітності та в післяпологовому періоді, лікарі мають продовжувати цікавитись настроєм і можливими іншими ознаками депресії у жінок, стежити за ймовірними симптомами та проявами депресивного розладу й проводити відповідні дослідження.

Цінності пацієнтів

Потреба в оцінці психологічного стану для пацієнок є важливою, однак незаперечна перевага віддається обговоренню питань психічного здоров'я та благополуччя безпосередньо з медичним працівником, а не формальному скринінгу [21].

Використання ресурсів

Систематичний аналіз використання ресурсів або економічної ефективності скринінгу на депресію не проводився. На думку експертів Цільової групи, наслідки для ресурсів рекомендації щодо скасування скринінгу є невизначеними.

* Медичні аспекти здоров'я жінки, № 2 (154)', 2024.

Таблиця. Огляд рекомендацій скринінгу депресії у вагітних жінок та породіль

Установа	Рекомендація
СТФРНС (чинна настанова, 2022)	Цільова група не рекомендує проводити психометричний скринінг депресії за допомогою опитувальника з пороговим балом для диференціації «позитивного» та «негативного» результату, який застосовують у всіх жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді (до 1 року після пологів) (умовна рекомендація, докази з дуже низьким рівнем достовірності)
СТФРНС (2013) [12]	Дорослим із числа осіб із підвищеним ризиком розвитку депресії* рекомендовано не проводити рутинний скринінг депресії (слабка рекомендація, докази дуже низької якості)
Асоціація дипломованих медсестер Онтаріо (Канада) [31]	Регулярно проводити скринінг ризику перинатальної депресії, використовуючи валідний інструмент як частину пренатального та післяпологового нагляду
Цільова група з профілактичного сервісу (США) [10]	Рекомендовано проводити скринінг депресії серед загальної популяції дорослого населення, включаючи вагітних та жінок у післяпологовому періоді. Скринінг має здійснюватися з використанням адекватних психометричних інструментів, які забезпечують точну діагностику, ефективне лікування та належне подальше спостереження
Національний скринінговий комітет Великої Британії [32]	Систематична програма анте- та постнатального скринінгу населення на психічні розлади не рекомендована
Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (Велика Британія) [9]	<ul style="list-style-type: none"> При першому зверненні жінки в заклад первинної ланки, під час візиту до лікаря, а також у ранньому післяпологовому періоді в загальній розмові про психологічний стан та благополуччя жінки слід уточнити наступні питання: «Чи часто протягом останнього місяця вас турбувало відчуття пригніченості, депресії або безнадії?», «Чи часто протягом останнього місяця вас непокоїла відсутність інтересу або задоволення від власної діяльності?» Якщо жінка відповідає ствердно на будь-яке з питань для виявлення депресії, це вказує на її належність до групи ризику розвитку порушень психічного здоров'я або свідчить про необхідність клінічної настороженості та спонукає лікаря запропонувати опитування за допомогою EPDS чи PHQ як частину повного обстеження або направити її до лікаря загальної практики чи, за підозри на суттєві порушення психічного стану, до фахівця із психічного здоров'я
Шотландська міжколегіальна мережа розробників клінічних рекомендацій (Шотландія) [33]	Опитування щодо депресивних симптомів слід проводити принаймні під час візиту до лікаря, а також у постнатальному періоді через 4-6 тижнів та 3-4 місяці після пологів. В анте- й постнатальному періодах як допоміжний засіб для клінічного моніторингу та полегшення обговорення емоційних проблем можуть бути використані шкала EPDS або короткий тест «двох запитань» за M.A. Whooley et al. [34]
Центр удосконалення перинатальної допомоги (Австралія) [35]	Для скринінгу у жінок можливого депресивного розладу у перинатальному періоді рекомендовано використовувати EPDS. Перший антенатальний скринінг слід проводити якомога раніше під час вагітності з подальшим повторенням пізніше протягом вагітності принаймні один раз. Перший післяпологовий скринінг необхідно виконати через 6-12 тижнів після пологів з повторенням щонайменше один раз протягом року. Жінки в перинатальному періоді з оцінкою за EPDS ≥ 13 балів потребують подальшого обстеження

* Підгрупи населення, які можуть мати підвищений ризик депресії, включають осіб із сімейним анамнезом депресії, травматичним досвідом у дитинстві, нещодавними травматичними подіями у житті, хронічними захворюваннями, зловживанням психоактивними речовинами.

Прийнятність

Експерти Цільової групи вважають, що рекомендація є прийнятною для надавачів первинної медичної допомоги, оскільки наголошує на відсутності доказів на користь скринінгу, але підтримує клінічну практику опитування про психічне здоров'я.

Обґрунтування

Обговорювана умовна рекомендація має докази дуже низької достовірності щодо впливу скринінгу на позитивні результати та обмежені докази небажаних наслідків. Результати систематичного огляду демонструють, що додаткова користь від тотального скринінгу за допомогою опитувальника з граничним балом порівняно зі стандартним клінічним наглядом, який має включати обговорення психологічного стану та

настрою пацієнток, є дуже сумнівною [19]. Враховуючи ресурсні обмеження, СТФРНС не рекомендує втручання, якщо його наслідки в галузі охорони здоров'я є значними, а переваги не були продемонстровані [17].

У таблиці надано перелік рекомендацій щодо скринінгу депресії під час вагітності або в післяпологовому періоді шести інших систематичних регіональних і національних клінічних настанов [36]. Окремі з них рекомендують проводити скринінг у всіх вагітних і породіль [10, 31, 35], але не спираються на прямі докази користі від скринінгу. Терміни проведення скринінгу, використання опитувальників та граничні критерії відрізняються в різних настановах. Зокрема, Національний скринінговий комітет Великої Британії не рекомендує систематичні

антенатальні та післяпологові програми скринінгу населення на психічні розлади [32]. У двох інших настановах рекомендовано уточнювати відповіді на окремі запитання для виявлення депресії в межах загального обговорення психічного благополуччя [9] і дослідження ознак депресії під час вагітності та в післяпологовому періоді [33].

Обмеження аналізу

Автори представлених рекомендацій наголошують, що лише в одному рандомізованому контрольованому дослідженні було зафіксовано оцінку переваг та недоліків скринінгу депресії на основі анкетування порівняно з відсутністю скринінгу в післяпологовому періоді. У жодному з досліджень аналогічна значущість такого скринінгу під час вагітності не аналізувалася.

Визначення ефективності скринінгу як втручання потребує проведення порівняльних досліджень, де учасники з депресією в обох групах отримують однаковий об'єм медичної допомоги. Результати мають відображати як користь, так і негативні аспекти, пов'язані з материнством і дитинством.

Оскільки досвід вагітності та післяпологового періоду може відрізнятися залежно від таких чинників, як культура, етнічна приналежність, соціально-економічний статус, географічний регіон та інші соціальні детермінанти здоров'я [6], корисними також будуть дослідження, які відображають докази популяційної різноманітності. Крім того, дослідники підкреслюють, що результати проведеної роботи слід інтерпретувати та узагальнювати з обережністю, зважаючи на малий розмір вибірки, а також відсутність аналізу рецензованої доказової бази щодо цінностей та уподобань пацієнтів. Представлена оцінка актуальної клінічної практики в Канаді ґрунтується на загальнодоступних документах, тому фактичні поточні дані можуть відрізнятися.

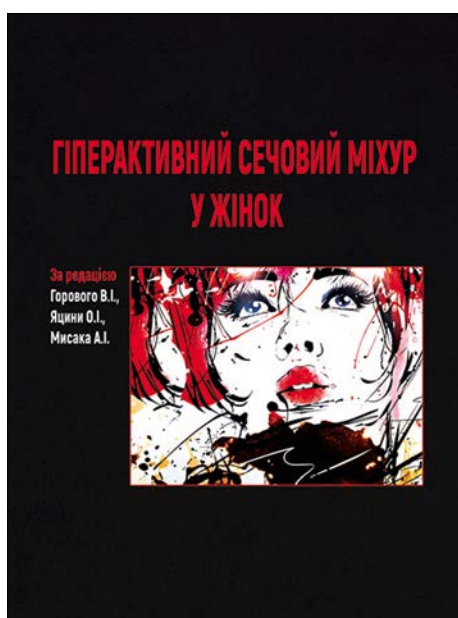
Висновки

За твердженням експертів СТФРНС, значення скринінгу у виявленні депресії під час вагітності та у післяпологовому періоді для всіх досліджуваних критичних наслідків є вкрай невизначеним. При цьому скринінг із використанням неперевіраних психометричних інструментів має важливі ресурсні наслідки. Цільова група не рекомендує проводити скринінг перинатальної депресії за допомогою опитувальників із граничними балами серед осіб, які не мають депресії в анамнезі або не проходять обстеження чи лікування з приводу інших психічних розладів. На даний час відсутні докази цінності такого скринінгу, окрім уточнення питань загального самопочуття, настрою, ознак депресії та тривожності, обговорення яких є звичною складовою стандартної клінічної практики перинатального нагляду.

Реферативний огляд підготувала
Наталія Савельєва-Кулик

За матеріалами: Lang E., Colquhoun H., LeBlanc J.C. et al. (2022) Recommendation on instrument-based screening for depression during pregnancy and the postpartum period. CMAJ. Jul 25; 194(28): 981-989. doi: 10.1503/cmaj.202090.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Гіперактивний сечовий міхур у жінок: навчальний посібник

За ред. В.І. Горового, О.І. Яцини, А.І. Мисака. – Вінниця: ТОВ «ТВОРИ», 2022. – 368 с., іл.

Навчальний посібник висвітлює сучасну термінологію, патофізіологію, етіологію, діагностику та лікування гіперактивного сечового міхура у жінок. Описані анатомо-функціональні особливості сечового міхура та уретри, нейрофізіологія нижніх сечових шляхів, а також фізіологічні основи акту сечовипускання. Наведені захворювання головного та спинного мозку, які супроводжуються симптомами гіперактивного сечового міхура, а також патофізіологічні механізми розвитку нейрогенного та ідеопатичного гіперактивного сечового міхура. Висвітлена етапність, методики початкового та спеціалізованого лікування жінок із гіперактивним сечовим міхуром, а також власний досвід обстеження та ведення таких хворих.

Пропонується для практичного використання урологам, гінекологам, хірургам, невропатологам, сімейним лікарям, лікарям-слухачам факультетів післядипломної освіти, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: (097) 751 81 53 з 21.00 до 22.00 щоденно.



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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Н.О. Данкович, д. мед. н., лікар-репродуктолог вищої категорії, Ю.В. Сілкина, д. мед. н., професор, керівник МЦ «Medical Plaza», м. Київ

Зайві кілограми — зайві клопоти: як ожиріння впливає на фертильність



Відомо, що жирова тканина відіграє важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних механізмів, таких як, наприклад, обмін глюкози та ліпідів, гормональна регуляція імунних реакцій і запального процесу, стрес-адаптація й багатьох інших. Це відбувається завдяки секреції низки цитокінів, які мають назву адипокінів (адипоцитокіни, ліпоцитокіни). Сімейство адипокінів включає жироспецифічні цитокіни, секретовані адипоцитами, зокрема лептин, адипонектин, резистин, вісфатін і оментин, а також неадипозоспецифічні цитокіни, як-от ретинол-зв'язуючий білок 4, ліпокалін 2, хемерин, інтерлейкіни 6, 1β і фактор некрозу пухлини α. На сьогодні існує значна кількість наукових даних щодо впливу дисфункції жирової тканини на розвиток неплідності через адипокіни [1]. Їх нормальний рівень є вкрай важливим для підтримки функціональної цілісності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вертикалі, а також регуляції овуляції, успішної імплантації ембріона та перебігу вагітності.

Ключові слова: ожиріння, індекс маси тіла, фертильність, екстракорпоральне запліднення, адипокіни, лептин, адипонектин.

Не є секретом той факт, що жінкам із надмірною вагою й ожирінням потрібно більше часу та зусиль для того, щоб завагітніти, виносити й народити дитину. Також збільшення індексу маси тіла (ІМТ) є однією із причин розвитку гестаційного діабету та артеріальної гіпертензії (за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ІМТ ≥ 25 кг/м² свідчить про наявність надмірної ваги, тоді як ІМТ > 30 кг/м² — про ожиріння).

Ранні ознаки порушеного фолікуло- та овогенезу внаслідок гормонального дисбалансу мають насторожувати жінку із зайвою вагою щодо її потенційно порушеної фертильності. Вважається, що зміна нейроендокринних механізмів функціонування яєчників є одним із основних факторів, який впливає на овуляцію та сприйнятливості ендометрія. Якщо додати, що жінки з ожирінням, навіть із нормальним менструальним циклом і, вочевидь, нормальною фертильністю, мають нижчі рівні циркулюючих гонадотропінів, естрадіолу та інгібіну В у фолікулярній фазі, то стає зрозумілим, що вплив зайвих кілограмів на синтез цих гормонів має гальмівний характер.

Наявність зайвої ваги у жінок, які проходять лікування від безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), є прогностично несприятливим фактором, а іноді й причиною невдалих спроб завагітніти, порівняно із жінками, які не мають підвищеного ІМТ.

Це пов'язано з тим, що надмірна вага та ожиріння корелюють із низькою якістю ооцитів, а також зі зниженою рецептивністю матки й, відповідно, поганими умовами для імплантації [4]. Таким чином, жінкам, які звертаються до програм ДРТ, обов'язково слід рекомендувати знизити вагу для покращення показників фертильності й підвищення результативності процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Багатьма науковцями й клініцистами неодноразово було доведено, що нормалізація ваги у жінок, які страждають на ановуляцію, покращує показники фертильності за рахунок вирівнювання менструального циклу та збільшення ймовірності спонтанної овуляції й зачаття.

Втрата ваги на 5-10% може значно покращити рівень фертильності; більше того, зменшення маси тіла лише на 5% приводить до зниження рівнів вільного тестостерону, лютеїнізуючого гормону та інсуліну паралельно з підвищенням частоти овуляції.

Так, група науковців [8] протягом року проводила дослідження впливу фізичних вправ на рівень фертильності у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), з'ясовуючи кореляційні зв'язки між ІМТ та рівнем анимюллерового гормону (АМГ), який вимірювали на початку експерименту та після 12 тижнів аеробних вправ під наглядом. Дослідники

зафіксували підвищення рівня АМГ у жінок із СПКЯ, які втрачали вагу завдяки фізичному навантаженню. Отже, помірні аеробні тренування протягом лише 12 тижнів мають значний позитивний вплив на репродуктивну функцію завдяки зміні маркерів фертильності.

Зв'язок зайвої ваги та показників фертильності формується на рівні біохімічних механізмів метаболізації статевих гормонів за рахунок підвищення периферичної ароматизації андрогенів в естрогени, а також через формування гіперандрогенії у жінок із резистентністю до інсуліну та гіперінсулінією. Крім того, має місце зниження рівнів глобуліну, який зв'язує статеві гормони; гормону росту, а також білка 3, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту, що супроводжується зростанням концентрації лептину.

Лептин виділяється переважно жировою тканиною, але він є й продуктом секреції клітин травного тракту, плаценти, гіпоталамуса, гіпофіза, грудної залози та інших органів [2]. Рецептор лептину (LEPR) є частиною трансмембранного комплексу, який активно експресується, у тому числі у клітинах судинного сплетення мозку. Високі рівні циркулюючого лептину можуть спричинити довготривале зниження експресії LEPR у мозку жінок із ожирінням, поглиблюючи проблему зайвої ваги, а це, у свою чергу, призводить до більш вираженого зміщення індексу відношення лептину до ІМТ, погіршуючи фертильний анамнез, включаючи зниження ефективності програм ЕКЗ.

Крім того, більш високі рівні лептину в сироватці крові у жінок з ожирінням корелюють із вищими рівнями лептину у фолікулярній рідині. Дослідження *in vitro* показали, що лептин впливає на стероїдогенез у гранульозних клітинах і зменшує вироблення естрогенів та прогестерону залежно від його дози. Механізми, за допомогою яких лептин регулює стероїдогенез у гранульозних клітинах людини, були досліджені Q. Lin et al. в експериментах, проведених на 40 лінійях гранульозних клітин, отриманих із експлантованих зразків яєчників людини під час програм ЕКЗ [5]. Експерименти продемонстрували, що гранульозні клітини людини після впливу високих доз рекомбінантного людського лептину дозозалежно пригнічують стимульоване вироблення прогестерону зі зниженням рівня матричної РНК стероїдогенного гострого регуляторного білка (StAR), який виробляється для синтезу прогестерону. Таким чином, лептин перешкоджає гонадотропін-стимульованій секреції прогестерону в цих клітинах.

Група дослідників [3] встановила, що зменшення експресії рецепторів до адипонектину AdipoR1 та AdipoR2 спостерігалось в ендометрії жінок із повторними невдалими спробами застосування програм ДРТ порівняно із жінками, показники фертильності яких були в діапазоні



Н.О. Данкович



Ю.В. Сілкина

фізіологічної норми. Це свідчить про важливу роль адипонектину у формуванні сприйнятливості матки та вказує на ще одну можливу причину невдалих спроб імплантації й завагітності у жінок із метаболічним синдромом.

Якщо розглядати механізми зміни фертильності на клітинному та субклітинному рівнях, то слід зазначити, що зайва вага може впливати на фертильність жінки через низку негативних факторів: порушення проліферативних процесів зростаючого фолікулу, формування якісних і кількісних хромосомних дефектів ооцитів, розлад власне процесу запліднення, порушення мітохондріальної динаміки зиготи. Все це у підсумку призводить до аномального ембріогенезу.

Надлишок вільних жирних кислот у крові жінки із зайвою вагою має токсичний ефект на ендометрій та клітини яєчника, викликаючи стійке ураження тканин і хронічне запалення [6]. Науковці дослідили ооцити, які не вдалося запліднити в циклах ЕКЗ у жінок із ожирінням, і зафіксували в них неупорядковані мейотичні веретена зі зміщеними метафазними пластинками.

Високий рівень циркулюючих вільних жирних кислот пошкоджує нежирові клітини шляхом збільшення активних форм кисню, що, у свою чергу, викликає мітохондріальний стрес і призводить до апоптозу клітин, включаючи ооцити. Цей ефект завжди пов'язаний із хронічним запаленням яєчників низького ступеня й супроводжується підвищенням рівня циркулюючого С-реактивного білка та прозапальних цитокінів [7], а також концентрації лактату та тригліцеридів у фолікулярній рідині.

Література

1. Сазонова Т.М., Христенко О.В., Федота О.М. Генетичні особливості гормональної регуляції енергетичного обміну (огляд літератури). Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019, Вип. 4, 13-21.
2. Adiga U., Banawalikar N., Rai T. Association of leptin and leptin receptor gene polymorphisms with insulin resistance in pregnant women: a cross-sectional study. F1000Research. 2022, 11, 692.
3. Bohlouli S., Rabzia A., Sadeghi E., Chobsaz F., Khazaei M. In vitro anti-proliferative effect of adiponectin on human endometrial stromal cells through AdipoR1 and AdipoR2 gene receptor expression. Iranian Biomedical Journal. 2016, 20(1), 12-17.
4. Gonzalez M., Robker R., Rose R. Obesity and oocyte quality: significant implications for ART and emerging mechanistic insights. Biology of Reproduction. 2022, 106(2), 338-350.
5. Lin Q., Poon S., Chen J., Cheng L., HoYuen B., Leung P. Leptin interferes with 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa cells. Reproductive Biology and Endocrinology. 2009, 7, 115.
6. Shi M., Sirard M. Metabolism of fatty acids in follicular cells, oocytes, and blastocysts. Reprod Fertil. 2022, 3(2), 96-108.
7. Snider A., Wood J. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. Reproduction. 2019, 158(3), 79-90.
8. Taghavi M., Sardar M., Ayyaz F., Rokni H. Effect of aerobic training program on obesity and insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. Iran. J. of Diab. and Obesity. 2011, 3(1), 41-45.

Стратегія ROSE у використанні малооб'ємної інфузійної терапії в практиці акушера-гінеколога

Сучасне уявлення про інфузійну терапію базується на концепції ROSE (аббревіатура від англ. Resuscitation, Optimization, Stabilization, Evacuation – «реанімація, оптимізація, стабілізація, евакуація»). Інфузійна терапія застосовується в комплексі заходів для досягнення клінічних цілей за рахунок адекватної перфузії тканин, протишокових ефектів і відновлення об'єму циркулюючого русла [1]. Введення інфузійних розчинів проводиться за невідкладними показаннями і потребує динамічної оцінки для підрахунку необхідного їх об'єму. Важливим завданням є підтримання водно-електролітного балансу для забезпечення захисту внутрішніх органів. Надлишок інфузійної рідини має бути виведений спонтанно або за допомогою ультрафільтрації та діуретиків [2]. У більшості випадків інфузійна терапія передбачає великі об'єми рідинного навантаження. Проте є клінічні ситуації, коли пацієнти акушерсько-гінекологічного профілю потребують проведення інфузійної терапії у малих об'ємах. У статті розглянуто особливості й показання до використання інфузійних розчинів в акушерстві та гінекології відповідно до міжнародної стратегії ROSE.

Ключові слова: малооб'ємна інфузійна терапія, мікроциркуляція, кровотік, запальні захворювання органів малого таза, преєклампсія, стратегія ROSE, сорбітол, Реосорбілакт®.



І.В. Ляхно

Малооб'ємна інфузійна терапія (МІТ) широко використовується в сучасній медицині, забезпечуючи бажані мікроциркуляторний і цитопротекторний ефекти при різних станах на фоні кризи мікроциркуляції. Через ішемію тканин рівень тканинних макроергічних речовин критично знижується, і АТФ-залежні функції, такі як механізми активного контролю об'єму рідини, що здійснюються Na^+/K^+ -АТФ-фазною помпою, починають виходити з ладу [3]. Порушення функціонування клітинних мембран виникає внаслідок набряку клітин, що може призводити до порушення гомеостазу, лізису та загибелі клітин. Збільшені в розмірах, об'єднані у функціональні одиниці клітинні елементи паренхіматозних органів стискають капілярні обмінні канали, зменшуючи капілярний кровотік і викликаючи додаткову ішемію та набряк. Відомо, що МІТ покращує результати реанімаційних заходів при лікуванні хворих із геморагічним або травматичним шоком [4]. При багатьох клінічних нозологіях і станах у практиці акушера-гінеколога використовуються принципи малооб'ємної інфузійної терапії. Водночас дуже важливим аспектом є вміст молекул полісахаридів і мікроелементів у препаратах для МІТ, які підтримують онкотичний тиск в інтерстиціальному просторі та запобігають ушкодженню мембран і набряку клітин [5]. Таким чином, МІТ можуть виконувати роль «гідропровідника», що забезпечує необхідний рівень мікроциркуляції та транспорт кисню, а також активних компонентів лікарських засобів до тканин внутрішніх органів.

Великий об'єм інфузії може мати негативний вплив на ендотелій судин та клітини внутрішніх органів [6]. Також відомо, що додавання гіпертонічного розчину або препаратів гідроксиетилкрохмалю, який у високих дозах має нефротоксичний ефект, у якості плазмоекстендерів продемонструвало погані результати [7]. Засоби для МІТ мають містити катіони й аніони, безпечні молекули полісахаридів, які добре підтримують колоїдно-осмотичний тиск і забезпечують транспорт кисню та нутрієнтів через клітинні мембрани. Це захищає клітини від надмірного накопичення води внаслідок підвищеного вмісту іонів натрію під впливом ішемії. Гіперосмолярна дія засобів для МІТ має забезпечувати надходження рідини з міжклітинного простору в судинне русло. Саме МІТ запобігає руйнівному набряку клітин, підвищує стійкість тканин до гіповолемії та покращує наслідки лікування [8]. МІТ у пацієнтів із шоком різної етіології слід розглядати як засіб доставки ліків, а не як тимчасовий засіб для збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та підвищення артеріального тиску (АТ). Вона має покращувати мікроциркуляцію та підтримувати перфузію внутрішніх органів.

Ідея МІТ є дуже простою – відновити малим об'ємом екзогенних розчинів роботу мікроциркуляторного русла без перевантаження розчинами інтерстиціального та внутрішньоклітинних просторів. З цією метою використовуються складники з високим волемічним індексом, наприклад засоби на основі багатоатомних спиртів: ксилітол і сорбітол. Відомо, що розчини сорбітолу для МІТ запобігають набряку клітин, покращують

мікроциркуляцію та знижують рівень лактату [9]. Модель для оцінки градієнта осмотичного тиску в мікроциркуляторному руслі базується на наявності трьох компартментів: внутрішньоклітинного, інтерстиціального і капілярного. Сорбітол відіграє важливу роль у підтриманні градієнта онкотичного тиску між капілярним та інтерстиціальним просторами, що дозволяє підтримувати внутрішньосудинний об'єм, АТ і мікроциркуляцію [10]. Відомо, що застосування МІТ покращує перфузію внутрішніх органів і запобігає надмірному зростанню рівня лактату протягом тривалого часу. Це підтримує нирковий кровотік і забезпечує клубочкову фільтрацію навіть при втраті більш ніж половини ОЦК [11]. Тому МІТ є дієвою альтернативою значному рідинному навантаженню сольовими розчинами.

Чотири фази інфузійної терапії за ROSE

У цій публікації розглянуто переважно вплив МІТ на рівні мікроциркуляції з використанням принципу декомпозиції. Проте цілісність організму вимагає використання холистичного підходу. Тому має бути описано відповідність застосування препарату Реосорбілакт® у пацієнтів із ЗЗОМТ відповідно до стратегії ROSE та концепції «чотирьох D» (Drug, Dosing, Duration, De-escalation – «ліки, дозування, тривалість, деескалація»), які допомагають краще розібратися у пріоритетах МІТ у гінекологічних хворих. Зокрема, чотирьох фаз рідинної терапії та концепції ROSE або SOSD, що стосуються динаміки інфузійної терапії й з'явилися майже одночасно [1, 24]. У цих концептуальних моделях було виділено чотири динамічні фази. Група Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) як аббревіатуру запропонувала SOSD (Salvage, Optimization, Stabilization, De-escalation – «збереження, оптимізація, стабілізація, деескалація»). Однак під час Міжнародного дня академії інфузії (IFAD) явну перевагу було надано саме концепції та аббревіатурі ROSE (рисунки, панель А).

Використання гіперосмолярних розчинів 6% сорбітолу повністю відповідає вимогам до препаратів МІТ. Утім питання ефективної дози є дуже важливим. Найчастіше лікарі підходять до вибору дози лікарського засобу відповідно до закону Арндта – Шульца («Низькі дози – стимулюють, середні – пригнічують, а високі – вбивають») [23], проте зараз ми спираємося на дані доказової медицини. Оптимальну дозу, що дозволяє покращити мікроциркуляцію і забезпечити ефект «гідропровідника» антибіотиків у вогнище запалення, встановлено [18]. Для жінки із середньою вагою доза розчину Реосорбілакт® складає 600–800 мл. Терапевтичний день доцільно розпочинати з ранкової дози Реосорбілакт® 400 мл, а після цього вже вводити антибіотики. Друга доза вводиться в другій половині дня з метою дезінтоксикації з розрахунку 7 мл/кг/добу, зважаючи на фармакокінетичні процеси розподілу антибактеріальних засобів. Тривалість лікування базується на швидкості відновлення тазової гемодинаміки, а також досягнення гемодинамічної «ізоляції» вогнища запалення протягом 7–10 днів. Безумовно, перевантаження інфузіями протирічить самій ідеї МІТ, тому слід зважено підходити до

використання незбалансованих інфузійних розчинів. Реосорбілакт® стимулює діурез, запобігаючи уповільненому виведенню рідини з організму.

Перелічені особливості дозволяють вважати, що використання препарату Реосорбілакт® як «гідропровідника» в комплексному лікуванні хворих на ЗЗОМТ дозволяє повністю реалізувати стратегію ROSE:

- **R (реанімація)** – системні гемодинамічний і дезінтоксикаційний ефекти;
- **O (оптимізація)** – наближення до оптимального рівня мікроциркуляції у вогнищі запалення, забезпечення ефективного надходження лікарських засобів;
- **S (стабілізація)** – підтримання артеріального притоку для профілактики ішемії та покращення лімфовенозного дренажу тканин протягом усього епізоду гострого запалення;
- **E (евакуація)** – виведення надлишків рідини із судинного русла завдяки діуретичній дії (рисунки, панель Б).

Накопичено чималий досвід використання гіперосмолярного інфузійного кристалічного розчину на основі багатоатомного спирту сорбітолу (Реосорбілакт®) для МІТ, який містить 6% сорбітол, основні катіони (Na^+ , Ca^+ , K^+ , Mg^{2+}) і натрію лактат. Гіперосмолярний вплив стимулює надходження води з позаклітинного простору в судинне русло. Це сприяє переходу гіпокінетичного типу кровообігу в еукінетичний [12]. Реосорбілакт покращує мікроциркуляцію завдяки дезагрегантному ефекту, сприяє накопиченню глікогену в тканинах, є сповільненим засобом залужуючої дії. Також Реосорбілакт® має виражене дезінтоксикаційну дію, стимулює діурез, посилює перистальтику кишечника [13]. Сорбітол швидко включається у загальний метаболізм: 80–90% його утилізується в печінці й накопичується у вигляді глікогену, а 5% відкладається у тканинах мозку, серцевому м'язі та скелетній мускулатурі. Лише 6–12% сорбітолу виділяється із сечею. При введенні в судинне русло із натрію лактату вивільняється Na , CO_2 і H_2O , які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до збільшення лужного резерву крові. Активною вважається тільки половина введенного натрію лактату (ізомер L), а друга половина (ізомер D) не метаболізується і виділяється із сечею. Натрію хлорид швидко виводиться із судинного русла, лише тимчасово збільшуючи ОЦК [14].

Цікавим напрямком застосування препаратів для МІТ є використання їх у якості «гідропровідників» антибактеріальних засобів при запальних захворюваннях органів малого таза (ЗЗОМТ). Погіршення мікроциркуляції у вогнищі запалення визначає перебіг запальної реакції тканин, здатність до регенерації та розрешення запалення без locus minoris resistentiae. На фоні погіршення кровотоку в басейні яєчничкової артерії у пацієнток при першому епізоді гострого сальпінгоофориту відмічається загибель до 40% фолікулярного апарату яєчника. Перехід гострого запалення у хронічне зумовлений багаторазовими незавершеними епізодами гострого запалення (наявність locus minoris resistentiae), імуносупресією, вірусно-бактеріальною агресією та дисциркуляцією [15]. Гемодинамічна ізоляція

внаслідок погіршення кровотоку в басейні маткових і яєчничкових судин є захисною реакцією, яка знижує проникність антибіотиків у вогнище запалення. Стадії мікроциркуляторних порушень на фоні запалення добре відомі: спазм судин, дифузна капілярна гіперемія і капілярне пропотівання, венозна гіперемія з наступним стазом. Інтерстиціальний набряк, закриті сфінктери артеріальних капілярів призводять до зменшення артеріального притоку у 2–6 разів і формування стазу [16].

Модуляція судинної реакції за допомогою препаратів МІТ дозволяє забезпечити реалізацію принципу оптимальності в менеджменті ЗЗОМТ, а саме:

- підвищити біодоступність антибактеріальних засобів за рахунок кращого транспорту у вогнище запалення з подальшим підтриманням їх необхідної концентрації;
- сприяти кооперації імунної та судинної систем;
- забезпечити дренажування некротичних елементів і повноцінну репаративну регенерацію без locus minoris resistentiae.

Інфузійне введення розчинів із сорбітолом для МІТ має ендотеліопротекторний ефект, зменшує капілярне витікання за рахунок гіперосмолярності, оптимізує лімфодренажну функцію [17]. Реосорбілакт® відкриває прекапілярні сфінктери і «вимиває» токсини з інтерстицію.

За даними міжнародного мультицентрового дослідження RheoSTAT, Реосорбілакт® у дозі 7 мл/кг/добу підтримував мікроциркуляцію та забезпечував стабільний рівень перфузії внутрішніх органів у хворих з інфекційно-запальними станами, зокрема гнійним перитонітом. Реосорбілакт® знижував вираженість поліорганної недостатності та тяжкості стану за такими шкалами оцінювання стану, як SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (від 2 до 0 балів), MODS II (Multiple Organ Dysfunction) та MPI (Mannheim Peritonitis Index). У цьому ж дослідженні було продемонстровано, що Реосорбілакт® зменшував рівень маркерів ендогенної інтоксикації: лейкоцитів – з 10,95 до $7,10 \times 10^9$ Г/л; С-реактивного білка – на 100% (з 10 до 0 мг/л); білірубину – з 16 до 11,15 мкмоль/л; частоти серцевих скорочень – з 88 до 82 уд./хв; аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) і тромбоцитів. Застосування препарату Реосорбілакт® продемонструвало високу клінічну ефективність і безпеку, у тому числі не збільшуючи ризик розвитку набряків. Схема застосування розчину Реосорбілакт® сприяє досягненню терапевтичних цілей на ранніх стадіях перитоніту та відповідає принципам МІТ [18]. Можна вважати, що важливим механізмом забезпечення зазначеної ефективності препарату Реосорбілакт® був потенціюючий вплив на дію антибактеріальних препаратів. Тому МІТ є одним із можливих шляхів подолання антибіотикорезистентності.

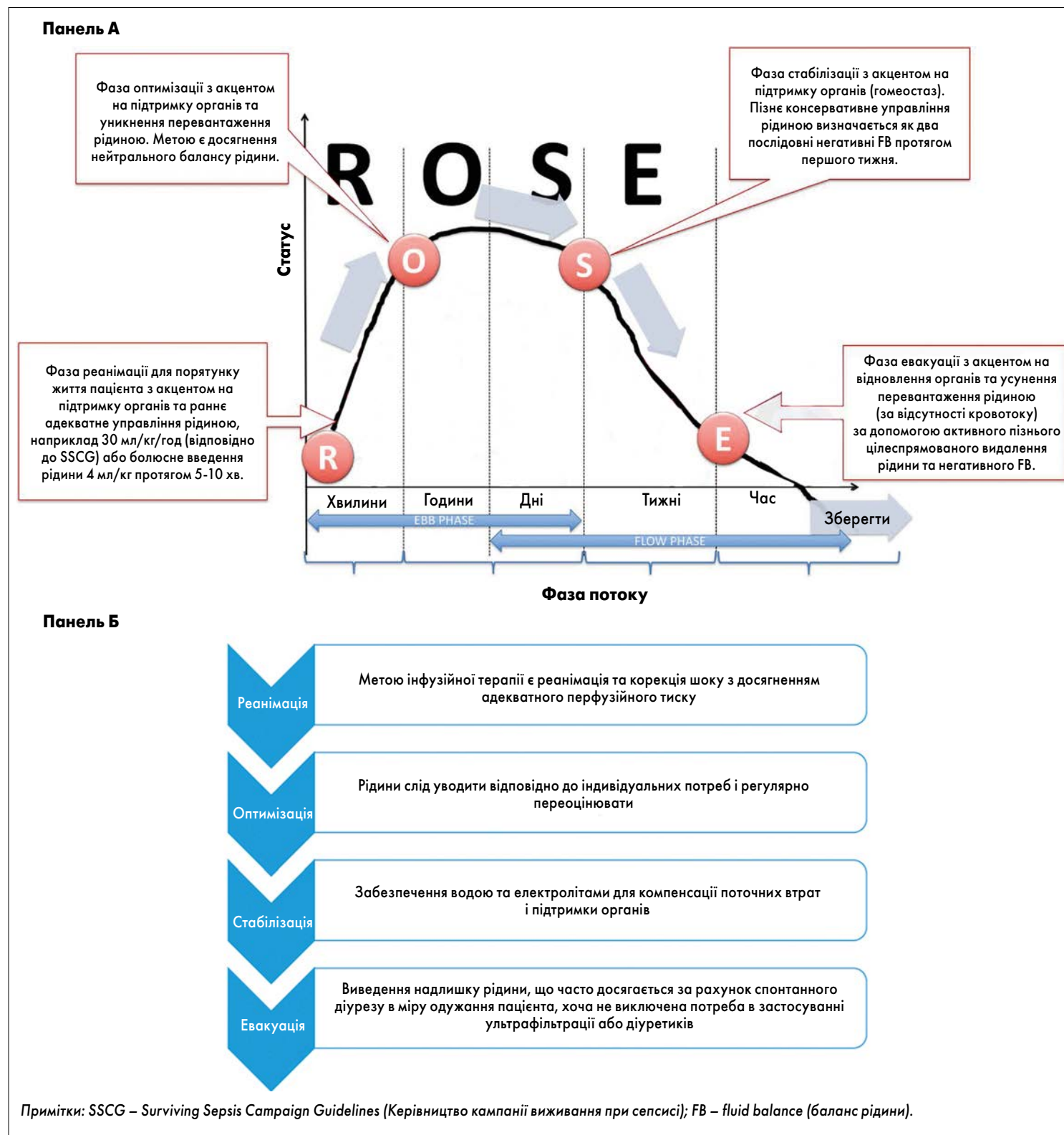


Рис. Концепція ROSE (панель А) та чотири фази інфузійної терапії (панель Б)

Власні дані демонструють, що у жінок із ЗЗОМТ вивчення коефіцієнта псевдо-R2 за Нагелькерке підтвердило наявність залежності між підвищеним індексом резистентності маткових і яєчникових артерій за даними доплерометрії та болем унизу живота, патологічними виділеннями з піхви та лихоманкою з високою чутливістю (88,2%) і недостатньою

специфічністю (60,4%). Ця модель продемонструвала значущість в однофакторному аналізі. Тобто у пацієнок із гострим сальпінгофоритом наявність запальної симптоматики (навіть за відсутності даних доплерометрії) є показанням до початку використання інфузійних препаратів вазотропної і гемореологічної дії.

Покращення внутрішньотазової гемодинаміки під впливом гіперосмолярного кристалоїдного розчину (Реосорбілакт®) для МІТ було запорукою успішного використання антибактеріального засобу Грандазол® (комбінація левофлоксацину 500 мг з орнідазолом 1000 мг), що забезпечило високу клінічну ефективність лікування ЗЗОМТ. Можна вважати, що

використання гіперосмолярного кристалоїдного розчину 6% сорбітолу призводило до нормалізації мікроциркуляції в органах малого таза та активізації лімфодренажної функції. При проведенні спостереження за хворими цієї категорії було відмічено зменшення придатків у розмірах і зникнення болючості при бімануальній пальпації, а також відновлення нормальної ехоструктури маткових труб за даними ультрасонографії. Це було пов'язано з припиненням ексудативної фази запалення. Отже, нормалізація гемодинаміки була пріоритетним ефектом проведеного лікування. Сумісне призначення розчинів Реосорбілакт® як «гідропровідника» і Грандазол® є перспективним методом для забезпечення ефективної емпіричної терапії у жінок із ЗЗОМТ [19].

Інфузійна терапія при преєклампсії

Актуальним питанням залишається інфузійна терапія у пацієнок із преєклампсією. Відомо, що надмірне рідинне навантаження разом із неадекватним знеболенням у пологах є доведеними факторами ризику виникнення післяпологової преєклампсії [20]. З огляду на це вимоги до інфузійної терапії при преєклампсії є наступними:

- обмеження об'єму рідини, що вводиться внутрішньовенно, до 40–45 мл/год (максимально 80 мл/год);
- перевага віддається збалансованим розчинам з електролітами (розчин 6% сорбітолу для МІТ – Реосорбілакт®) задля підтримання ОЦК і запобігання капілярному пропотіванню;
- застосування синтетичних розчинів (розчини гідроксидетилкрохмалю і модифікованого желатину), а також натуральних колоїдів (альбумін) не має переваг перед кристалоїдами у проекціях на материнські та перинатальні наслідки й має бути зумовлено лише абсолютними показаннями (гіповолемія, шок, кровотеча);
- синтетичні колоїди під час вагітності слід використовувати лише тоді, коли користь перевищує ризик [21].

Наявність у розчину Реосорбілакт® протинабрякового ефекту також дає змогу сподіватися на його успішне застосування у жінок із преєклампсією. МІТ є досить обґрунтованою з позицій профілактики синдрому поліорганної недостатності, особливо на фоні гіпокінетичного типу центральної материнської гемодинаміки [22].

Отже, використання гіперосмолярного розчину сорбітолу повністю відповідає сучасним підходам до МІТ і дозволяє покращувати наслідки лікування пацієнок із ЗЗОМТ. Продемонстровані патогенетично обґрунтовані напрямки та існуючий досвід дають підстави для широкого застосування препаратів МІТ в акушерстві та гінекології.

Список літератури знаходиться в редакції та доступний в онлайн-версії статті на сайті спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник

За ред. В.І. Горового, О.І. Яцини. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2020. – 460 с.; іл.

Навчальний посібник висвітлює сучасні питання анатомії, термінології, епідеміології, етіології, патофізіології, діагностики та лікування різних видів нетримання сечі у жінок. Наведена власна оригінальна класифікація стресового нетримання сечі у жінок, а також методи консервативного та хірургічного лікування цього поширеного захворювання з позицій уродинамічних досліджень. Представлено сучасні класифікації пролапсів тазових органів та методи їх корекції у жінок із нетриманням сечі. Описані причини, методи діагностики та лікування імперативного, нейрогенного, парадоксального, коїтального, функціонального та нетримання сечі після завершення акту сечовипускання, які недостатньо повно описані у вітчизняній літературі. Дана характеристика сучасним абсорбуючим захисним гігієнічним засобам для пацієнок із нетриманням сечі.

Пропонується для практичного використання урологам, акушерам-гінекологам, хірургам, невропатологам, сімейним лікарям, фізіотерапевтам, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: (097) 751 81 53.

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

І.Я. Клявзунік, лікар-уролог вищої категорії, медичний центр «Medical Plaza», м. Київ

Вплив хіміотерапії на репродуктивну систему чоловіка



Сучасна медицина вже не розглядає онкопатологію як вирок, оскільки сучасні методи протипухлинного лікування (хіміо- і променева терапія) дозволяють пацієнтам впоратися із хворобою і повернутися до повноцінного життя після лікування. Найбільш поширеними пухлинами у чоловіків є рак шлунка, передміхурової залози, нирки, сечового міхура та яєчка. Хіміотерапія цих захворювань часто стає причиною короткочасного, тривалого і навіть повного безпліддя, впливаючи на якість сперми, причому ерекційна функція може не порушуватися. Стратегія відкладеного батьківства набуває особливої актуальності не лише стосовно онкохворих, а й через війну в Україні, коли гинуть люди репродуктивного віку і тим самим переривається родовід багатьох сімей.

Ключові слова: репродуктивна система чоловіка, онкопатологія, хіміотерапія, лікування безпліддя, кріоконсервація, екстракорпоральне запліднення.



І.Я. Клявзунік

є алкілюючі хіміотерапевтичні агенти, які вражають клітини трьома шляхами:

- приєднуються до основи ДНК – у результаті репарації відбувається фрагментація ДНК, порушується її синтез і транскрипція РНК зі зміною ДНК-матриці;

Спроби захистити клітини сперматогенного епітелію, як правило, зосереджуються на застосуванні препаратів тестостерону і фолікулостимулюючого гормону під час хіміотерапії або ж одразу після неї. До методів збереження чоловічої фертильності



- пошкоджують ДНК за рахунок утворення поперечних містків, або «зшивок», між атомами молекули ДНК, що унеможливує процеси транскрипції;

- викликають індукцію некомплементарного спарювання нуклеотидів, що призводить до постійних мутацій. Легко проникаючи у тканину яєчка, алкілюючі речовини здатні порушувати функцію гермінативного епітелію.

! Використання цитостатичних препаратів у період статевого дозрівання порушує диференціювання клітин Сертолі, зменшує тестикулярний об'єм і спричиняє тяжкі дефекти сперматогенезу.

відносять кріоконсервацію сім'яної рідини. У випадках, коли якість сперми і до лікування була незадовільною, найкращим шляхом реалізації репродуктивних планів у чоловіків є інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда, яка застосовується в рамках програм лікування безпліддя методами екстракорпорального запліднення.

Після завершення онкотерапії здатність до запліднення відновлюється в багатьох чоловіків, проте термін тимчасового безпліддя у них може бути різним, на що впливає багато індивідуальних факторів.



Використання замороженої сперми не обмежене у часі, і парі, яка планує народження дитини, не потрібно чекати роками, доки у чоловіка повністю відновиться сперматогенез. При цьому термін зберігання кріоматеріалу не впливає на якість кріоконсервованих репродуктивних клітин.

У випадку розвитку безпліддя необхідно використовувати методи відновлення сперматогенезу індивідуально, оскільки, наприклад, стимуляція сперматогенезу препаратами хоріонічного гонадотропіну при пухлинах яєчка або передміхурової залози протипоказана і загрожує ростом пухлини та розвитком метастатичного процесу.

Отже, завдяки сучасним методам допоміжних репродуктивних технологій, таким як кріоконсервація та екстракорпоральне запліднення, успішно вирішується проблема чоловічого безпліддя у пацієнтів з онкопатологією. Стратегія відкладеного батьківства набуває дедалі більшої популярності серед українців, оскільки дозволяє сім'ям навіть в умовах воєнних дій реалізувати репродуктивні плани і мати здорове потомство.



Відомо, що хіміотерапія, яка призначається пацієнтам зі зляканими новоутвореннями, покликана знищувати пухлинні клітини, збільшуючи тим самим тривалість життя пацієнта. Відомо, що протипухлинні препарати викликають низку побічних ефектів і негативно позначаються на організмі у цілому, оскільки призводять до загибелі й здорових клітин, які активно проліферують. Слід зазначити, що здорові клітини, тим не менше, є більш стійкими до дії хіміопрепаратів



і зберігають здатність до відновлення, тому їх ураження зазвичай носить тимчасовий характер. При проведенні хіміотерапії страждають клітини-попередники еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, розташовані в кістковому мозку, а також клітини слизової шлунково-кишкового тракту, шкіри та репродуктивної системи, у тому числі сперматогенного епітелію.

З початком ери застосування комбінованої хіміотерапії багато наукових робіт було присвячено вивченню її токсичної дії, завдяки чому стало відомо про гонадотоксичні ефекти багатьох цитостатичних препаратів. Однією з найбільш репродуктивних груп препаратів (такі, що спричиняють розлади репродуктивної функції)



Стандарт медичної допомоги «Сифіліс»

Глобальна стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2030 року щодо елімінації випадків передачі сифілісу від матері до дитини спонукає до застосування найкращих світових практик для запобігання сифілісу в новонароджених від хворих матерів. Наявність сифілісу збільшує ризик інфікування ВІЛ втринчі або більше, а у вагітної жінки – інфікування плода двома інфекціями. Заходи з протидії сифілісу серед загальної популяції та у групах ризику слід розглядати як пріоритетні втручання, спрямовані на запобігання вродженому сифілісу. У Стандарті медичної допомоги (СМД) «Сифіліс», розробленому з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, розглянуто методи профілактики, діагностики та лікування сифілісу, а також профілактики його передачі від матері до дитини.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, сифіліс, стандарт медичної допомоги.

Загальна частина

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

- A50 Вроджений сифіліс
- A51 Ранній сифіліс
- A52 Пізній сифіліс
- A53 Інші та неуточнені форми сифілісу
- F45.2 Іпохондричний розлад (сифілофобія)
- O98.1 Сифіліс під час вагітності, пологів та післяпологового періоду
- R76.2 Хибнопозитивна серологічна проба на сифіліс
- R83 Відхилення від норми, виявлені при дослідженні спинномозкової рідини
- Z01.8 Інші уточнені спеціальні обстеження (виконання спинномозкової пункції)
- Z03.71 Спостереження за новонародженим за підозри на інфекційне захворювання
- Z11.3 Спеціальне скринінгове обстеження з метою виявлення інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом (обстеження на сифіліс)
- Z20.2 Контакт із хворим або можливість зараження інфекційними хворобами, що передаються переважно статевим шляхом (у тому числі дитина, яка народжена сифіліс-позитивною жінкою, або дитина з перинатальним контактом із *Treponema pallidum*)
- Z29.2 Інші види профілактичної фармакотерапії (превентивне або профілактичне лікування сифілісу)
- Z54.8 Період видужування після іншого лікування (стан серорезистентності при клініко-серологічному контролі після повноцінного лікування раннього сифілісу)

Розділ I. Охорона громадського здоров'я стосовно сифілісу

Положення стандарту медичної допомоги

Значення сифілісу для громадського здоров'я полягає у його впливі на плід, що розвивається внутрішньоутробно, та у взаємодії *T. pallidum* із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Вроджений сифіліс є хворобою, якій можна повністю запобігти, а його випадки є наслідком збою в системі антенатальної допомоги та контролю сифілісу в популяції. Крім того, враховуючи спільні шляхи передачі, сифіліс біологічно посилює як передачу, так й інфікування ВІЛ, ось чому контроль сифілісу і профілактика ВІЛ-інфекції тісно пов'язані.

Медична допомога з проблем сифілісу потребує міждисциплінарного підходу до ведення хворих. У контексті профілактики сифілісу підвищений ризик інфікування мають деякі групи населення: люди, які практикують незахищений секс та мають ризиковану сексуальну поведінку (чоловіки, які мають секс із чоловіками [ЧСЧ], секс-працівники); особи, інфіковані ВІЛ і/або вірусом гепатиту В або С; особи, які вживають наркотичні речовини).

Обґрунтування

Наявність сифілісу збільшує ризик інфікування ВІЛ у три або більше разів, а у вагітної жінки – інфікування плода двома інфекціями. Отже, заходи з протидії сифілісу та іншим інфекціям, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), серед загальної популяції та в ключових групах слід розглядати як пріоритетні втручання, спрямовані на запобігання статевому поширенню ВІЛ-інфекції.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Надавачі медичних послуг проводять серед населення інформаційні заходи щодо профілактики та раннього виявлення сифілісу.

2) У закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) усіх форм власності розміщуються інформаційні матеріали з питань профілактики сифілісу та інших ІПСШ.

3) Необхідно надавати інформацію про те, що презерватив є надійним засобом запобігання інфікуванню ІПСШ та контрацепції.

4) Жіноче населення забезпечується інформацією щодо ризиків і наслідків інфікування сифілісом із метою їх попередження (телекомунікаційні та друковані види продукції) під час відвідування жінками ЗОЗ акушерсько-гінекологічного профілю, зокрема під час проведення щорічних профілактичних гінекологічних оглядів.

5) Інформаційно-просвітницькі заходи щодо профілактики сифілісу та інших ІПСШ в осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі, у тому числі у слідчих ізоляторах, здійснювати за міжсекторальним підходом.

6) Надавачі медичних послуг проводять скринінг на сифіліс донорів крові, вагітних, сексуальних партнерів вагітних жінок, хворих на сифіліс, а також представників таких груп із підвищеним ризиком зараження сифілісом, як: пацієнти, у яких вперше виявлена ІПСШ, які практикують незахищений секс та мають ризиковану сексуальну поведінку (ЧСЧ, секс-працівники); особи з ВІЛ та ті, які перебувають на доконтактній профілактиці (PrEP); пацієнти, інфіковані вірусом гепатиту В і/або С; пацієнти з підозрою на ранній нейросифіліс (незрозуміла раптова втрата зору чи глухота або менінгіт); пацієнти, які вживають наркотичні речовини.

7) Необхідно дотримуватися права пацієнта на отримання інформації, консультування та конфіденційність, а також високоякісне лікування.

8) Хворим на сифіліс надається інформація щодо впливу захворювання на їхнє здоров'я та здоров'я сексуальних партнерів і близьких.

9) Хворим на ранній сифіліс надається рекомендація щодо необхідності утримання від статевих контактів упродовж лікування і двох тижнів після його завершення.

10) Усім хворим на сифіліс призначають обстеження на інші ІПСШ, у тому числі на ВІЛ.

11) Важливо впроваджувати заходи щодо формування репродуктивного здоров'я та безпечної статевої поведінки серед дітей 10-18 років, інтегрованого підходу щодо підвищення якості профілактики сифілісу серед населення, який передбачає об'єднання заходів із профілактики передачі від матері до дитини ВІЛ і сифілісу, комунікацію із «Клініками, дружніми до молоді», службами планування сім'ї та соціальними службами. Також необхідно забезпечити медичних спеціалістів, залучених до надання послуг у сфері ІПСШ, якісною підготовкою з питань їх профілактики, діагностики та лікування в межах безперервного професійного розвитку.

Бажані

12) Надавачам медичних послуг висвітлювати питання профілактики сифілісу та інших ІПСШ у засобах масової інформації.

13) Вносити до навчальних програм середніх, спеціалізованих та вищих навчальних закладів I-IV рівнів акредитації, а також до- і післядипломної медичної та педагогічної освіти питання щодо профілактики сифілісу та інших ІПСШ.

14) Залучати громадські організації до профілактичних заходів стосовно сифілісу та інших ІПСШ у разі необхідності.

Розділ II. Діагностика сифілісу

Положення стандарту медичної допомоги

Сифіліс може бути виявлений на різних стадіях перебігу хвороби, і залежно від цього пацієнт потребуватиме застосування різних методів обстеження. При діагностуванні

сифілісу за необхідності слід здійснювати мультидисциплінарний підхід за участю фахівців як із дерматовенерології, так і акушерства та гінекології, неонатології, педіатрії, офтальмології, неврології, загальної практики – сімейної медицини та інших спеціалістів. Повне клінічне обстеження (неврологічне, офтальмологічне та отологічне) рекомендоване за показаннями кожному пацієнту з позитивними серологічними тестами на сифіліс.

Обґрунтування

Діагностика сифілісу базується на епідеміологічних, клінічних і лабораторних критеріях (результатах мікроскопічних, серологічних, а за необхідності – гістоморфологічних методів).

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Збір анамнезу, що включає:
 - статевий анамнез:
 - для первинного сифілісу – включити всіх статевих партнерів за останні 3 міс;
 - вторинний і ранній прихований сифіліс – усіх партнерів за останні 2 роки;
 - для пізнього сифілісу – відповідно до анамнезу і попередніх серологічних тестів на сифіліс;
 - ретельну інформацію про попередні випадки щодо сифілісу:
 - рік і місце проведення діагностики;
 - отримане лікування (препарат, шлях введення, тривалість);
 - результати серологічних тестів (за потреби і можливості необхідно звернутися у ЗОЗ, де проводилось лікування);
 - результати попереднього тестування на сифіліс (з урахуванням скринінгових тестів, що використовувалися на той момент):
 - антенатальний скринінг;
 - донорство крові;
 - скринінг статевого здоров'я;
 - попереднє зараження невенеричними трепонематомами та проживання в ендемічній зоні або країні;
 - акушерський анамнез (за потреби):
 - несприятливі результати вагітності (зумовлені або характерні для сифілісу);
 - наявність дітей, які можуть мати пізній вроджений сифіліс.

2) Клінічне обстеження. Включає пошук ознак сифілісу у місцях можливого інфікування, а також найбільш типових уражень органів і систем хворого:

- у випадку раннього сифілісу (первинного або вторинного) проводиться обстеження шкіри і видимих слизових оболонок геніталій, тулуба, долонь і підшов та волосистої частини голови, а також порожнини рота, очей, неврологічне обстеження за наявності неврологічних симптомів;
- при симптоматичному пізньому сифілісі (у тому числі за підозри на пізній вроджений сифіліс) клінічне обстеження проводять відповідно до скарг, звертаючи увагу на:
 - шкіру та слизові оболонки;
 - м'язово-скелетну систему (вроджений сифіліс);
 - серцево-судинну систему (за наявності ультразвукових ознак регургітації в аорті);
 - нервову систему (наявність загального парезу: дизартрія, гіпотонія, інтенційний тремор і аномалії рефлексів, спинна сухотка [tabes dorsalis]: аномалії зиниць, зміни рефлексів, порушене відчуття вібрації та деформації суглобів, сенсорна атаксія та атрофія оптичного нерва).
- 3) Лабораторна діагностика. Для підтвердження діагностів раннього та вродженого сифілісу застосовувати прямі методи виявлення *T. pallidum* при мікроскопії

в темному полі зору (МТП) (крім обстеження виразок слизової оболонки рота) та молекулярні тести, зокрема полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), безпосередньо з ексудату, що виділяється з ділянок ураження або тканин.

Для встановлення передбачуваного діагнозу сифілісу необхідне проведення двох лабораторних серологічних тестів: трепонемного (експрес-тест на сифіліс [ETC], імуноферментний аналіз [ІФА], реакція пасивної гемоглютинації [РПГА, *Treponema pallidum* hemagglutination assay, ТРНА], імунохемілюмінесцентний аналіз [ІХЛА], імуноблот [ІБ]) та нетрепонемного (реакція визначення швидких плазмових реактивів [rapid plasma reagin test RPR], тест дослідницької лабораторії венеричних захворювань [venereal disease research laboratory, VDRL]).

Серологічна діагностика сифілісу здійснюється за встановленим алгоритмом (рисунок):

- першим скринінговим тестом має бути один із трепонемних тестів (ТТ);
- особам із позитивним скринінговим ТТ проводиться підтверджувальний кількісний (із визначенням титрів) нетрепонемний тест (НТТ);
- у разі отримання негативного НТТ здійснюється тестування іншим ТТ, відмінним від того, що використовувався як скринінговий (переважно РПГА [ТРНА]);
- якщо другий ТТ є позитивним (наприклад, позитивний ІФА, негативний RPR та позитивний РПГА [ТРНА]), особи з проведеним раніше повноцінним лікуванням не потребують його за умови відсутності в анамнезі підозри на повторне інфікування. У такому випадку повторний НТТ та фізикальний огляд рекомендовано здійснювати через 2–4 тижні після отримання суперечливих результатів для оцінки наявності раннього зараження;
- якщо другий ТТ є негативним (наприклад, ІФА позитивний, RPR негативний, РПГА [ТРНА] негативний), а епідеміологічний ризик та клінічна ймовірність сифілісу є низькими, подальша оцінка або лікування не проводиться.

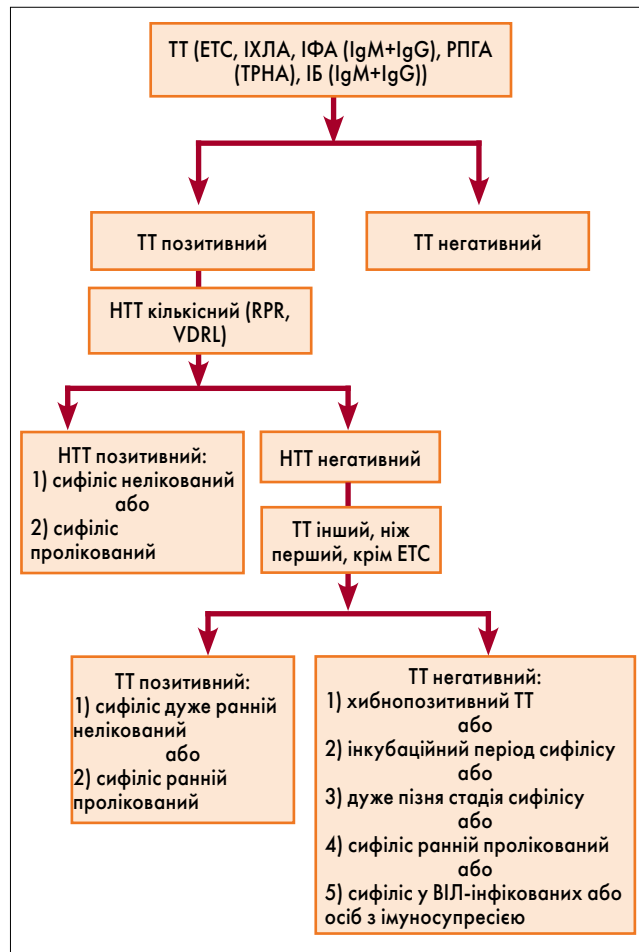


Рис. Алгоритм проведення серологічної діагностики сифілісу (зворотний)

Подальше серологічне обстеження на сифіліс проводиться:

- через 2–4 тижні після появи симптомів у хворих із МТП- та ПЛР-негативними виразковими ураженнями, які можуть бути спричинені сифілісом;
- через 6 і 12 тижнів після одноразового контакту високого ступеня ризику (незахищений оральний, анальний або вагінальний секс із гомосексуальним чоловіком, із кількома партнерами, анонімний секс, секс із секс-працівником або партнером, пов'язаним із країною високого рівня поширеності сифілісу);
- один раз на 3 міс в осіб із постійним ризиком через часті «високоризиковані» контакти (особи з ключових груп населення) у межах рутинного обстеження на ІПСШ, зокрема ВІЛ.

Результати серологічних реакцій на сифіліс розцінюються як хибнопозитивні у таких випадках:

- при отриманні низьких титрів НТТ (<1:4) особу обстежують повторно шляхом одночасного визначення титрів антитіл із застосуванням тих же НТТ та ТТ;
- при отриманні низьких титрів ТТ (особливо тих, що вимагають візуальної оцінки результату – реакція імунофлюоресценції трепонемних антитіл, що абсорбуються [РІФ-abs], РПГА [ТРНА]) та негативних результатів НТТ призначається обстеження методом ІФА або ІБ-тесту на імуноглобуліни класу G [IgG] до *T. pallidum*.
- 4) Клініко-інструментальне обстеження хворого на сифіліс проводиться за показаннями, зокрема за обґрунтованою підозрою на пізній сифіліс:
 - за наявності симптомів або ознак ураження серцево-судинної системи здійснюють повне кардіоваскулярне обстеження;
 - за наявності симптомів або ознак ураження нервової системи проводять неврологічне обстеження, за потреби – візуалізацію головного мозку методами комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії, результати якого необхідно проаналізувати перед спинномозковою пункцією (СМП);
 - проведення СМП з оцінкою спинномозкової рідини (СМР) показане хворим із клінічними даними про неврологічні, офтальмологічні та отологічні порушення незалежно від стадії захворювання, а також третинним сифілісом (серцево-судинний, гумозний);
 - перед СМП має бути виконана офтальмоскопія;
 - дослідження СМР має включати: визначення загального білка, кількість мононуклеарних клітин, ТТ та НТТ;
 - необхідно враховувати, що при нейросифілісі у СМР можливий нормальний рівень білка;
 - слід брати до уваги, що при нейросифілісі, особливо при паренхіматозному (*tabes dorsalis*, загальний парез), у СМР може бути нормальна кількість мононуклеарних клітин, і, навпаки, велика кількість мононуклеарних клітин може спостерігатися при ряді станів, включаючи ВІЛ-інфекцію, за відсутності сифілісу;
 - у разі виявлення патологічних змін СМР (високий рівень білка й/або гіперцитоз) необхідно провести повторне дослідження СМР після лікування (6 тижнів – 6 міс);
 - оцінка СМР не показана при ранньому сифілісі (незалежно від того, чи є хворий ВІЛ-позитивним чи ВІЛ-негативним), якщо немає неврологічних, офтальмологічних та отологічних симптомів;
 - необхідність проведення дослідження СМР у хворих на прихований сифіліс визначається на підставі результатів оцінки у сироватці крові рівня титрів НТТ, а також при пізньому сифілісі за клінічної підозри на нейросифіліс або за неефективності лікування;
 - діагностика сифілітичної гуми базується на клінічній/лабораторній (гістологія, ПЛР) картині типових вузлів/бляшок або деструктивних виразок за умови серологічного підтвердження сифілісу.

Розділ III. Лікування хворих на сифіліс (за винятком вагітних) та подальший клініко-серологічний контроль Положення стандарту медичної допомоги

Лікування хворих на сифіліс проводиться з урахуванням стадії перебігу сифілісу, індивідуальних особливостей, протипоказань і за результатами визначення переносимості препаратів. Залежно від цього вони потребуватимуть застосування різних методів лікування.

З метою запобігання поширенню інфекції лікування призначається якомога швидше.

Обґрунтування

Для лікування сифілісу призначаються трепонемцидні антимікробні препарати: пеніциліни, цефтріаксон і доксицилін. Численні дослідження довели меншу ефективність макролідів при лікуванні сифілісу. Наявність бензатину бензилпеніциліну та прокаїну бензилпеніциліну може бути проблематичною. Комбінований лікарський засіб бензатину бензилпеніцилін (1,2 млн Од) + прокаїну бензилпеніцилін (300 тис. Од) може використовуватися як альтернатива за відсутності бензатину бензилпеніциліну. Бензилпеніцилін може використовуватися як альтернатива у разі непереносимості прокаїну, що входить до складу комбінованого лікарського засобу бензатину бензилпеніцилін + прокаїну бензилпеніцилін.

Жодна зі схем лікування сифілісу не показала себе більш ефективною у ВІЛ-інфікованих хворих, ніж схеми лікування, рекомендовані для ВІЛ-негативних хворих.

З метою підвищення ефективності лікування необхідне впровадження заходів щодо формування прихильності до лікування як хворих, так і їхніх статевих партнерів.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) У лікуванні сифілісу перевага надається препаратам пеніцилінової групи (панель 1). Парентеральна терапія відповідним препаратом пеніциліну є найкращим методом лікування сифілісу.

2) Епідеміологічне (превентивне) лікування проводять із метою запобігання сифілісу в осіб, які перебували у статевому і тісному побутовому контакті з хворими на ранні форми сифілісу, якщо з моменту контакту пройшло не більше 3 міс.

3) Вибір схеми лікування, за якої досягається трепонемцидна концентрація антибіотика у сироватці крові, а у випадку нейросифілісу – й у СМР, зокрема пеніциліну >0,018 мг/л.

4) Підтримувати відповідний трепонемцидний рівень антимікробних засобів необхідно протягом щонайменше 7 днів.

5) Якщо при лікуванні сифілісу прийом препарату переривається більш ніж на один день у будь-який момент протягом курсу терапії, необхідно повторити весь курс із початку.

6) При нейросифілісі та серцево-судинному сифілісі з усіма антитрепонемними антибіотиками призначаються глюкокортикостероїди для запобігання потенційним серйозним ускладненням.

7) Клінічне спостереження за хворими після ін'єкції антибіотиків здійснюється протягом 30 хвилин.

8) У ЗОЗ, де проводиться лікування хворих на сифіліс, мають бути наявні реанімаційні засоби.

9) Після лікування сифілісу проводять клініко-серологічне спостереження (клініко-серологічний контроль) й оцінку ефективності терапії для виявлення можливого рецидиву та реінфекції.

10) Контрольні клінічні та серологічні обстеження за допомогою НТТ проводять у 3, 6 і 12 міс, а далі – за показаннями кожні 6 міс до досягнення негативності НТТ або серорезистентності.

11) Проводити чітке документування клінічних і серологічних повторних обстежень із метою уникнення необґрунтованого повторного лікування.

12) Надати хворому виписку про результати діагностики та лікування.

13) Якщо після повноцінного лікування хворих на ранній сифіліс титри НТТ не зменшуюся у 4 рази протягом 12 міс, це зазначається як стан серорезистентності, проводиться дослідження СМР і повторне лікування.

14) Неефективність лікування або реінфекція встановлюється при збільшенні титрів НТТ у ≥ 4 рази.

15) При реінфекції або рецидиві сифілісу проводити скринінг статевих партнерів та їх епідеміологічне (превентивне) лікування.

16) ВІЛ-інфікованим хворим лікування проводити за схемами, рекомендованими для ВІЛ-негативних хворих.

17) У випадках ВІЛ-інфекції проводити пожиттєвий щорічний серомоніторинг на сифіліс, а у разі виявлення сифілісу – кожні 6 міс (одночасно з періодичним обстеженням на ВІЛ).

18) ІПСШ, у тому числі ВІЛ, та інші розлади у хворих на сифіліс лікують згідно з відповідними галузевими стандартами.

Розділ IV. Медична допомога вагітним із приводу сифілісу

Положення стандарту медичної допомоги

Скринінг вагітних на сифіліс проводиться при першому зверненні з приводу спостереження за перебігом вагітності. Тестування слід повторювати на більш пізніх етапах вагітності, якщо жінка мала ризик інфікування після першого негативного результату тесту. У разі відсутності обстеження на сифіліс у роділлі або породіллі проводиться експрес-тестування з подальшим підтвердженням у випадку отримання позитивного результату тесту.

Обґрунтування

Негативний вплив сифілісу виявляється на здоров'я як матері, так і плода та новонародженого. За наявності сифілісу у вагітної зараження плода може відбуватись як на пізніх, так і на ранніх термінах гестації, що зазвичай зумовлює ускладнення перебігу вагітності (самовільний викидень, передчасні пологи), мертвонародження,

Продовження на стор. 28.

Стандарт медичної допомоги «Сифіліс»

Продовження. Початок на стор. 26.

вроджений сифіліс із можливим ураженням різних органів, у тому числі нервової системи.

Належне лікування сифілісу у жінки під час вагітності може забезпечити новонародженого від інфікування сифілісом. Пізня допологова допомога (тобто перший антенатальний візит у II триместрі чи пізніше) або відсутність пренатальної допомоги сприяють передачі сифілісу від матері до дитини.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1) Під час першого звернення для антенатального спостереження за перебігом вагітності усім вагітним жінкам проводиться опитування щодо перенесеного сифілісу, зокрема при заповненні «Анкету вагітної».

2) Серологічний скринінг вагітних на сифіліс проводиться при першому зверненні для антенатального спостереження (бажано до 12-го тижня вагітності) та у 20-24 тижні вагітності.

3) За необхідності (вагітна з групи поведінкового ризику щодо інфікування сифілісом – підлітки, у яких вагітність настала внаслідок згвалтування, жінки з незахищеними ризикованими статевими стосунками, секс-робітниця) призначається обстеження на сифіліс за показаннями.

4) При зверненні вагітної для антенатального спостереження за перебігом вагітності вперше у III триместрі (після 24 тижнів) проводиться серологічний скринінг на сифіліс під час звернення. Друге обстеження здійснюється з використанням швидких (експрес) тестів при надходженні до пологового стаціонару для розродження з подальшим підтвердженням ТТ та НТТ у випадку отримання позитивного результату.

5) Вагітним із груп поведінкового ризику щодо інфікування сифілісом (підлітки, у яких вагітність настала внаслідок згвалтування, жінки з незахищеними ризикованими статевими стосунками, секс-робітниця) у разі негативного результату скринінгового та повторного тестування на сифіліс проводиться обстеження на сифіліс у 32-36 тижнів вагітності або під час пологів із використанням інструментальних методів або швидких (експрес) тестів.

6) У разі відсутності обстеження на сифіліс роділлі на час пологів або породіллі проводиться експрес-тестування з подальшим підтвердженням ТТ та НТТ у випадку отримання позитивного результату.

7) Серологічну діагностику сифілісу у вагітних здійснюють відповідно до розділу I цього Стандарту.

8) У випадку якщо жінка була повноцінно пролікована стосовно сифілісу та знята з обліку до настання поточної вагітності й відсутня ймовірність її повторного інфікування, профілактичне лікування від сифілісу під час вагітності їй не проводиться, обстеження новонародженого на сифіліс також не призначається.

9) Профілактичне лікування вагітної, яка хворіла на сифіліс, проводиться за відсутності чіткого документування попереднього лікування та його результатів, а також якщо лікар має сумніви щодо серологічного вилікування.

10) У вагітної з позитивним ТТ, у якої до поточної вагітності сифіліс був вилікований, про що є документальне підтвердження, перевіряють титри НТТ під час першого антенатального огляду. У разі наявності ризику реінфекції обстеження повторюють на пізніших стадіях вагітності: якщо НТТ виключає реінфекцію, вагітна не потребує подальшого лікування.

11) У випадку виявлення трепонемної серопозитивності лікар акушер-гінеколог направляє вагітну на консультацію до лікаря-дерматовенеролога.

12) Лікар загальної практики – сімейної медицини моніторує виконання призначень та графік відвідування лікаря акушера-гінеколога, а також терміни госпіталізації на пологи.

13) Діагноз активного сифілісу будь-якої стадії у вагітної або неясний анамнез лікування сифілісу до поточної вагітності, встановлений лікарем-дерматовенерологом, зумовлює призначення відповідного лікування (панель 1), включаючи типовий план пологів при сифілісі (панель 2).

14) Вагітні за умови соціальної неадаптованості або відсутності прихильності до лікування госпіталізуються з призначенням подальшої терапії.

15) Якщо при лікуванні вагітної, хворої на сифіліс, прийом препарату переривається більш ніж на один день

Панель 1

Схеми лікування хворих на сифіліс

Лікування за епідеміологічними показаннями (превентивне лікування)

Комбінований лікарський засіб бензатину бензилпеніцилін + прокаїну бензилпеніцилін – 1,5 млн Од внутрішньом'язово, 2 рази на тиждень, 2 ін'єкції на курс, якщо бензатину бензилпеніцилін недоступний.

Алергія на пеніцилін, прокаїн або неможливість парентерального лікування

Доксициклін – 100 мг перорально 2 рази на добу, протягом 14 діб.

Ранній сифіліс (первинний, вторинний і ранній прихований, тобто набутий <2 років тому)

Комбінований лікарський засіб бензатину бензилпеніцилін + прокаїну бензилпеніцилін – 1,5 млн Од внутрішньом'язово, 2 рази на тиждень, на курс 5 ін'єкцій, якщо бензатину бензилпеніцилін недоступний.

При непереносимості прокаїну

Бензилпеніцилін – 1 млн Од внутрішньом'язово, кожні 4 год, протягом 21 доби.

Порушення згортання крові

Цефтріаксон – 1 г внутрішньовенно, щоденно, протягом 10 діб (якщо немає анафілаксії на пеніцилін).

Доксициклін – 200 мг на день або 100 мг 2 рази на добу, перорально, протягом 14 діб.

Алергія на пеніцилін або неможливість парентерального лікування

Доксициклін – 200 мг на день або 100 мг 2 рази на добу, перорально, протягом 14 діб.

Сифіліс із невстановленим строком інфікування, пізній прихований сифіліс (тобто набутий ≥2 років тому), кардіоваскулярний та гумозний сифіліс, а також додаткове лікування хворих на сифіліс при серологічній резистентності

Комбінований лікарський засіб бензатину бензилпеніцилін + прокаїну бензилпеніцилін – 3 млн Од внутрішньом'язово, одноразово, введені як дві ін'єкції по 1,5 млн Од у кожен сідницю, у 1-й, 8-й і 15-й дні лікування, якщо бензатину бензилпеніцилін недоступний.

При непереносимості прокаїну

Бензилпеніцилін – 1 млн Од внутрішньом'язово, кожні 4 год, протягом 28 діб.

Алергія на пеніцилін або неможливість парентерального лікування

Доксициклін – 200 мг на день або 100 мг 2 рази на добу, перорально, протягом 21-28 діб.

З усіма антирепонемиками антибіотиками при серцево-судинному сифілісі слід призначати глюкокортикостероїди: 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом 3 діб, починаючи за 24 год до антибіотиків.

Нейросифіліс, офтальмологічні та аурікулярні ураження при ранньому сифілісі

Терапія першої лінії

Бензилпеніцилін – 3-4 млн Од внутрішньовенно, кожні 4 год (щоденно 18-24 млн Од), протягом 10-14 діб.

Терапія другої лінії (якщо госпіталізація та введення бензилпеніциліну неможливі)

Цефтріаксон – 1-2 г внутрішньовенно, 1 раз на добу, протягом 10-14 діб (якщо немає анафілаксії на пеніцилін).

З усіма антирепонемиками антибіотиками при нейро-сифілісі слід призначати глюкокортикостероїди: 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом 3 діб, починаючи за 24 год до антибіотиків.

Сифіліс у ВІЛ-позитивних осіб

Лікування, відповідне до стадії інфекції; ВІЛ-позитивним особам слід призначати такі ж самі схеми лікування, що й ВІЛ-негативним.

Профілактичне специфічне лікування вагітних

Комбінований лікарський засіб бензатину бензилпеніцилін + прокаїну бензилпеніцилін – 1,5 млн Од внутрішньом'язово, 2 рази на тиждень, на курс 4 ін'єкції, якщо бензатину бензилпеніцилін недоступний.

При непереносимості прокаїну

Бензилпеніцилін – 1 млн Од внутрішньом'язово, кожні 4 год, протягом 14 діб.

Порушення згортання крові

Цефтріаксон – 1 г внутрішньовенно, щоденно, протягом 10 діб (якщо немає анафілаксії на пеніцилін).

Ранній сифіліс (первинний, вторинний і ранній прихований, тобто набутий <2 років тому) під час вагітності

Комбінований лікарський засіб бензатину бензилпеніцилін + прокаїну бензилпеніцилін – 1,5 млн Од внутрішньом'язово, 2 рази на тиждень, на курс 5 ін'єкцій, якщо бензатину бензилпеніцилін недоступний.

При непереносимості прокаїну

Бензилпеніцилін – 1 млн Од внутрішньом'язово, кожні 4 год, протягом 21 доби.

Альтернативні методи лікування

Цефтріаксон – 500 мг внутрішньом'язово, щоденно, протягом 10-14 діб. Еритроміцин – 500 мг, перорально, чотири рази на добу, протягом 14 діб.

Сифіліс із невстановленим строком зараження, пізній сифіліс (латентний, кардіоваскулярний і гумозний) під час вагітності

Комбінований лікарський засіб + прокаїну бензилпеніцилін – 3 млн Од внутрішньом'язово, одноразово, введені як дві ін'єкції по 1,5 млн Од у кожен сідницю, у 1-й, 8-й і 15-й день лікування, якщо бензатину бензилпеніцилін недоступний.

При непереносимості прокаїну

Бензилпеніцилін – 1 млн Од внутрішньом'язово, кожні 4 год, протягом 28 діб.

Альтернативні методи лікування

Еритроміцин – 500 мг, перорально, 4 рази на добу, протягом 30 діб.

З усіма антирепонемиками антибіотиками при серцево-судинному сифілісі слід призначати глюкокортикостероїди: 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом 3 днів, починаючи за 24 год до антибіотиків.

Нейросифіліс під час вагітності

Бензилпеніцилін – 3-4 млн Од внутрішньовенно, кожні 4 год (щоденно 18-24 млн Од), протягом 14 діб.

Альтернативні методи лікування (якщо госпіталізація та внутрішньовенне введення бензилпеніциліну неможливі)

Цефтріаксон – 2 г внутрішньом'язово (розводиться лідокаїном) або внутрішньовенно (розводиться водою для ін'єкцій, а НЕ лідокаїном), протягом 10-14 діб (якщо немає анафілаксії на пеніцилін).

З усіма антирепонемиками антибіотиками при нейро-сифілісі слід призначати глюкокортикостероїди: 40-60 мг преднізолону один раз на день протягом 3 днів, починаючи за 24 год до антибіотиків.

Вроджений сифіліс

Бензилпеніцилін – 150 тис. Од/кг/добу внутрішньовенно, щоденно (вводиться в шість доз кожні 4 год), протягом 10-14 діб.

У дітей рекомендовано внутрішньовенну терапію (перший із наведених тут варіантів) через біль, асоційований із внутрішньом'язовими ін'єкціями.

Профілактичне специфічне лікування новонароджених

Бензилпеніцилін – 100-150 тис. Од/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі 50 тис. Од/кг кожні 12 год у перші 7 днів життя (2 рази на добу) та з 8-го дня – кожні 8 год, введення протягом 15 хв, курс лікування – 8 діб.

Панель 2

План пологів у вагітної з підозрою на сифіліс

Дані про матір

1. Очікувана дата пологів;
2. Діагноз сифілісу в матері;
3. Дані про лікування з наведенням дат;
4. Інші фактори (наприклад, ризик повторного зараження від партнера, лікування на пізніх термінах вагітності і т.п.);

Рекомендації лікарю акушеру-гінекологу щодо ведення новонародженого

Варіант 1. Мати належним чином лікувалася до поточної вагітності без ризику вродженого сифілісу

При народженні: новонароджений не потребує додаткового медичного огляду (обстежень) або тестів на сифіліс.

Подальше спостереження: новонароджений не потребує подальшого спостереження з приводу сифілісу.

Варіант 2. Мати отримала лікування від сифілісу під час поточної вагітності з низьким ризиком вродженого сифілісу

При народженні: обстежити новонародженого на наявність вродженого сифілісу. Якщо немає підозри на вроджений сифіліс, провести рутинне скринінгове дослідження зразка венозної (НЕ пуповинної) крові новонародженого на сифіліс із позначкою на направленні «Скринінг на сифіліс + RPR + трепонемний IgM».

Подальше спостереження: повторити дослідження «Скринінг на сифіліс + RPR + трепонемний IgM» у 3-місячному віці, а потім — кожні 3 міс до досягнення негативного результату RPR (зазвичай це відбувається протягом 6 міс).

Якщо клінічні ознаки вказують на вроджений сифіліс, надати допомогу (лікувати) згідно з варіантом 3.

Варіант 3. Існує значний ризик вродженого сифілісу

При народженні: обстежити новонародженого на наявність ознак вродженого сифілісу. Зазначити у направленні «Скринінг на сифіліс + RPR + трепонемний IgM» плюс загальний аналіз крові, сечовина й електроліти, тести функції печінки. СМР (аналіз лейкоцитів, білка, RPR, ТРНА) і подальші тести за клінічними показаннями, рентгенографія довгих кісток і грудної клітки, офтальмологічний й аудіологічний огляд та (за наявності) зразки з виразок для проведення МТП і ПЛР на *T. pallidum*.

Лікування вродженого сифілісу:

Подальше контрольне спостереження у 1 і 3 міс: зробити дослідження з позначкою у направленні «Скринінг на сифіліс + RPR + трепонемний IgM».

Подальше контрольне спостереження у 6 і 12 міс: направлення лише на RPR. Новонароджений знімається з обліку, коли титр RPR зменшився принаймні у 4 рази (наприклад, з 1:32 до 1:8) або став негативним.

Контактні дані

1. План склав:
2. Дата:
3. Копії для: акушерської бригади, лікаря загальної практики — сімейної медицини, терапевта, бригади педіатрів/неонатологів.

у будь-який момент протягом курсу лікування, необхідно повторити весь курс із початку.

16) Якщо у вагітної алергія на пеніцилін, розглядають непеніцилінові альтернативи — цефтріаксон та еритроміцин.

17) У разі прояву реакції Яриша — Герксгеймера під час вагітності лікування має бути підтримуючим, як у невагітних жінок, із жарознижувачими засобами.

18) Клініко-серологічний контроль матері після лікування проводиться у відповідності до критеріїв серологічного вилікування, а саме зниження рівня титрів НТТ у чотири рази при ранньому сифілісі, яке може відбутися після завершення вагітності (панель 2).

19) Під час клініко-серологічного контролю для оцінки ризику повторного зараження потрібно отримати дані щодо статевої поведінки вагітної, яка хворіла на сифіліс, та інформацію про лікування її сексуальних партнерів.

Розділ V. Медична допомога сифіліс-експонованим дітям**Положення стандарту медичної допомоги**

Сифіліс-експонована дитина — це дитина, яка народжена жінкою, хворою або з підозрою на сифіліс, і потребує медичного обслуговування з моменту народження до визначення діагнозу. Ранній вроджений сифіліс діагностується протягом перших двох років життя дитини. Пізній вроджений сифіліс характеризується початком симптомів після двох років життя.

Новонароджені за наявності клінічних ознак вродженого сифілісу потребують належної оцінки й тестування з урахуванням результатів стандартних серологічних тестів матері та анамнезу її лікування, за необхідності — лікування. Новонароджені з можливими ознаками вродженого сифілісу потребують належної оцінки й тестування з урахуванням результатів серологічних тестів матері та даних її лікування, за необхідності — лікування.

Обґрунтування

Надавачі медичних послуг повинні дотримуватися стратегії ВООЗ щодо елімінації вродженого сифілісу, яка ґрунтується на чотирьох принципах:

- забезпечення стійкої політичної прихильності та інформаційної кампанії;

- розширення доступу та якості послуг охорони здоров'я для матерів і новонароджених;

- обстеження та лікування вагітних жінок та їхніх партнерів;

- забезпечення системи нагляду, моніторингу та оцінки. Своєчасне виявлення та лікування сифілісу в матері запобігає вродженому сифілісу в дитини. Близько 2/3 новонароджених із вродженим сифілісом є асимптомними, проте в них можуть розвиватися ознаки інфікування до 5-го тижня життя.

Діагностика вродженого сифілісу може бути ускладнена, оскільки материнські нетрепонемні та трепонемні антитіла (IgG) можуть передаватися через плаценту плоду, ускладнюючи інтерпретацію позитивних серологічних тестів на сифіліс серед новонароджених (у віці <30 днів). Тому рішення про лікування слід приймати на основі виявлення сифілісу в матері, адекватності її лікування, наявності клінічних, лабораторних або рентгенографічних ознак сифілісу в новонародженого, порівняння титрів НТТ матері та дитини за допомогою одного й того ж тесту, бажано проведеного тією ж лабораторією.

Критерії якості медичної допомоги**Обов'язкові**

1) У випадку мертворожденної дитини у трепонемно-серопозитивної матері — виявлення *T. pallidum* за допомогою МТП або ПЛР в аутопсійному матеріалі; якщо статус матері не підтверджений, їй проводять серологічне обстеження на сифіліс.

2) Усім новонародженим від трепонемно-серопозитивних матерів і за наявності ознак раннього вродженого сифілісу проводять повне клінічне обстеження, лабораторне та серологічне дослідження на сифіліс (за винятком хибнопозитивної серології у матері та коли матір, хвора на сифіліс, повнощільно пролікована до даної вагітності):

- виявлення *T. pallidum* шляхом МТП і/або ПЛР у пуповині, плаценті, ексудаті з підозрілих уражень або рідин органів (пухирі, виділення з носа);

- серологічне обстеження на сифіліс (RPR/VDRL [кількісне визначення], РПГА [ТРНА, кількісне визначення],

тест на імуноглобуліни класу М [IgM] до *T. pallidum* методом ІФА або ІБ на 10-14-й день життя) проводять із венозною кров'ю новонароджених, а не пуповинною, оскільки можуть бути отримані хибнопозитивні та хибнонегативні результати (рисунок);

- загальний аналіз крові, маркери функції печінки та нирок, електроліти; СМР: клітини, білок, RPR/VDRL, РПГА (ТРНА);

- рентгенографію довгих трубчастих кісток;
- офтальмологічну та отологічну оцінку за показниками.

3) Підтверджений діагноз вродженого сифілісу встановлюється шляхом виявлення *T. pallidum* методом МТП або ПЛР у плаценті або матеріалі розтину, ексудаті з підозрілих уражень або рідин тіла, наприклад виділень із носа.

4) Передбачуваний діагноз вродженого сифілісу встановлюється у мертворожденних із позитивним ТТ на сифіліс, а також у дітей із позитивним ТТ на сифіліс у поєднанні з одним або кількома наступними критеріями:

- стійкий риніт, широкі кондиліди, остеїт, періостит, остеохондрит II і III ступенів, асцит, ураження шкіри та слизової оболонки, гепатит, гепатоспленомегалія, гломерулонефрит, гемолітична анемія;

- рентгенологічні аномалії довгих кісток, що свідчать про вроджений сифіліс;

- позитивний НТТ у СМР;

- чотириразове (або більше) збільшення титру РПГА (ТРНА) у сироватці крові дитини на відміну від сироватки крові матері (обидва отримані одночасно при народженні);

- чотириразове (або більше) збільшення титру НТТ у сироватці крові дитини на відміну від сироватки крові матері (обидва отримані одночасно при народженні);

- чотириразове (або більше) збільшення титру НТТ у сироватці крові дитини протягом 3 міс після народження;

- позитивний антитрепонемний IgM методом ІФА і/або IgM-ІБ до *T. pallidum* у сироватці крові дитини;

- мати, у якої сифіліс був підтверджений під час вагітності, але яка не отримувала належного лікування ані до, ані під час вагітності.

5) Передбачуваний діагноз вродженого сифілісу встановлюється дитині віком >12 міс із позитивним ТТ на сифіліс і в якій виключено побутовий або статевий шлях зараження.

6) Діагноз пізнього вродженого сифілісу встановлюється на підставі:

- клінічних ознак: інтерстиціальний кератит, суглоби Клаттона, різці Хатчінсона, тувові корінні зуби, висока піднебінна дуга, періоральні рани, глухота, лобова опуклість, коротка верхня щелепа, опуклість нижньої щелепи, сидлоподібна деформація носа, грудноключичне потовщення, пароксизмальна холодова гемоглобінурія;

- серологічних тестів: спочатку вони можуть бути негативними в новонароджених, інфікованих на пізніх термінах вагітності, і їх слід повторити. Коли мати отримує лікування протягом останнього триместру вагітності, воно може бути неадекватним для плода й у дитини все ще може розвинути вроджений сифіліс.

7) Будь-який новонароджений із ризиком вродженого сифілісу повинен отримати повне обстеження та тестування на ВІЛ.

8) Лікування дітей із підтвердженим або передбачуваним сифілісом проводиться відповідно до схем лікування хворих на сифіліс (панель 1). Якщо вагітну лікували макролідами, її дитині для лікування раннього вродженого сифілісу призначають бензілпеніцилін.

9) Усі сифіліс-експоновані новонароджені та немовлята віком ≥ 1 міс повинні лікуватися однаково, незалежно від ВІЛ-статусу.

10) Усім серопозитивним на сифіліс дітям або дітям, які були народжені від серопозитивних у пологах матерів, після лікування проводиться клініко-серологічний контроль.

11) Усім новонародженим із позитивними НТТ спочатку через 1 міс, а потім кожні 3 міс слід робити ретельне клінічне обстеження та серологічне дослідження за допомогою НТТ. Титри НТТ повинні знизитися до 3-місячного віку і стати негативними до 6-місячного віку, якщо дитина була неінфікована або адекватно пролікована.

Продовження на стор. 30.

Стандарт медичної допомоги «Сифіліс»

Продовження. Початок на стор. 26.

12) Дитині віком 6 міс, якщо НТТ негативний, подальші обстеження та лікування не потрібні; якщо НТТ все ще позитивний, дитина, ймовірно, інфікована й її слід лікувати.

13) У новонародженого, який не лікувався, оскільки вроджений сифіліс вважався малоімовірним, титри не-трепонемних антитіл повинні зменшуватися у віці 3 міс і бути негативними до 6 міс життя, що вказує на те, що результат позитивного тесту був зумовлений пасивною передачею плоду через плаценту материнських антитіл IgG (пасивна передача материнського трепонемного антитіла IgG може зберігатися протягом >15 міс після народження).

14) Новонароджені з негативним НТТ і ті, чиї матері були серопозитивними в пологах, мають бути повторно обстежені у віці 3 міс, щоб виключити серонегативний вроджений сифіліс на момент народження.

15) Пролікованим новонародженим, у яких титри стабільні або збільшуються після 6-12 міс від народження, необхідно провести СМП.

16) Дітям із патологічними показниками СМР при первинному обстеженні необхідно повторювати СМП кожні 6 міс до їх нормалізації. Повторну СМП проводити не потрібно, якщо у них не виявляються титри НТТ у віці >6 міс; стійкі титри та аномалії СМР слід лікувати після консультації з фахівцем.

17) Дітям віком ≥1 міс із патологічними показниками СМР при первинному обстеженні не потрібна повторна СМП, якщо їхні титри НТТ не зростають у 4 рази після 12-18 міс.

18) Якщо НТТ збільшуються у дитини віком >2 тижні або не зменшуються у 4 рази після 12-18 міс, їй слід провести повторну СМП. Аномальні показники СМР, які зберігаються і не можуть бути віднесені до

інших супутніх захворювань, вказують на нейросифіліс і потребують лікування 10-14-денним курсом парентерального введення пеніциліну після консультації експерта.

19) Для оцінки ефективності терапії ТТ не слід використовувати, оскільки його результати є якісними, а пасивна передача материнських трепонемних антитіл IgG дитині може зберігатися до 15-місячного віку.

20) Позитивний ТТ після 18-місячного віку може свідчити на користь вродженого сифілісу. У таких випадках необхідно проводити НТТ. Якщо він виявиться негативним, дитина не підлягає подальшому обстеженню та лікуванню. У разі позитивного ТТ у дитини віком 18 міс вона повинна пройти повне обстеження та лікування з приводу сифілісу.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Відсоток пацієнтів із підтвердженим діагнозом сифілісу, яким призначено обстеження на інші ІПСШ, у тому числі ВІЛ-інфекцію

Аналіз індикатора дозволить своєчасно виявити проблеми, пов'язані з проведенням обстеження на інші ІПСШ, у тому числі на ВІЛ-інфекцію. Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

2. Відсоток пацієнтів із підтвердженим діагнозом сифілісу, у яких визначений титр НТТ до призначення лікування

Аналіз індикатора дозволить своєчасно виявити проблеми з визначенням титру НТТ.

3. Відсоток вагітних жінок, хворих на сифіліс, які проліковані

Аналіз даного індикатора дозволить своєчасно виявити проблеми, пов'язані з проведенням лікування вагітних жінок, хворих на сифіліс.

4. Відсоток сифіліс-експонованих дітей, які проліковані
Дозволить своєчасно виявити проблеми, пов'язані з проведенням лікування сифіліс-експонованих дітей.

На момент розробки СМД через відсутність реєстрації в Україні лікарських засобів із групи пеніцилінів, які є найбільш ефективними при лікуванні сифілісу (бензатину бензилпеніцилін і прокаїну бензилпеніцилін як монопрепарати, пробенецид), а також через відсутність відповідних показань до застосування у затвердженій МОЗ інструкції для медичного застосування комбінованих препаратів, що містять бензатину бензилпеніцилін та прокаїну бензилпеніцилін, існують певні обмеження у їх застосуванні при лікуванні сифілісу. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Інформацію щодо ефективних схем лікування різних видів сифілісу викладено в клінічній настанові «Сифіліс».

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 743 від 18.04.2023 р.

Дата оновлення стандарту – 2026 рік.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного номера Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/04/smd_743_18042023.pdf

Ознайомитися з клінічною настановою «Сифіліс» можна за посиланням: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

Анкета читача Здоров'я України

Нам важливо знати Вашу думку!

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

Назвіть три кращих матеріали номера

1.

2.

3.

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

Публікації яких авторів Вам хотілося б бачити?

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

На яку тему?

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

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



Заповніть анкету та надішліть за адресою:

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

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

Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

Місто

Село

Район область

Вулиця буд.

корпус квартира

Телефон: дом.

роб.

моб.

E-mail:

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

Підпис

Глобальні тенденції захворюваності, смертності, тягаря та факторів ризику раку на ранній стадії з 1990 по 2019 рік: аналіз даних із Global Burden of Disease Study 2023

Рак є однією з провідних причин захворюваності та смертності у всьому світі. Однак епідеміологічні тенденції раку серед молодих людей залишаються недостатньо вивченими. Метою цього дослідження було оцінити глобальні тенденції захворюваності, смертності, тягаря та факторів ризику розвитку раку на ранній стадії серед людей, молодших за 50 років, із 1990 по 2019 рік.

Методи. Дослідники проаналізували дані з Global Burden of Disease Study для оцінювання захворюваності, смертності та втрачених років здорового життя (DALY) від 29 видів раку серед осіб, молодших за 50 років, у 204 країнах та регіонах із 1990 по 2019 рік.

Результати. Аналіз показав, що з 1990 по 2019 рік серед людей, молодших за 50 років, захворюваність на рак у світі зросла на 79,1%. Кількість смертей, пов'язаних з онкологічними захворюваннями, у цій когорті збільшилася на 27,7%.

За 30 років серед осіб, молодших за 50 років, зафіксовано найшвидше зростання захворюваності на рак носоглотки та передміхурової залози. Найбільш виражене підвищення показників смертності та DALY виявилось пов'язаним із колоректальним раком, раком молочної залози (РМЗ), трахеї, бронха, легені та шлунка.

Найвищий коефіцієнт захворюваності на рак серед людей молодого віку у 2019 році виявлено в країнах Північної Америки з високим рівнем доходів (273,2 на 100 тис. осіб), найнижчий – у країнах Африки на південь від Сахари (37,4 на 100 тис. осіб). У рф коефіцієнт захворюваності на рак у людей, молодших за 50 років, перебуває в проміжку від 90 до 120 на 100 тис. осіб.

Найвищий коефіцієнт смертності від раку у молодих людей виявлено в Океанії (38,1 на 100 тис. осіб), Східній Європі, включаючи рф (33,7), та Центральній Азії (31,8). Найнижча смертність від раку серед осіб молодого віку зафіксована в Азійсько-Тихоокеанському регіоні (16,3 на 100 тис. осіб).

Найбільш виражене зростання захворюваності за 30 років виявлено в Об'єднаних Арабських Еміратах (на 1127,6%), Катарі (на 1089,5%) та Саудівській Аравії. У Литві, Грузії та Латвії захворюваність на рак у людей, молодших за 50 років, знизилася в середньому на 30%. Смертність найбільше зросла в ОАЕ. Найбільш виражене зниження смертності відзначено в Латвії. У рф також спостерігається тенденція до зниження захворюваності та смертності від раку в осіб молодого віку.

Висновки. Результати дослідження свідчать про значне зростання захворюваності та смертності від раку серед людей молодого віку за останні 30 років. Ці дані вказують на необхідність розроблення ефективних стратегій профілактики та ранньої діагностики раку в осіб молодого віку. Необхідні подальші дослідження для виявлення факторів ризику та механізмів, що лежать в основі підвищення захворюваності на рак у цій віковій групі.

Zhao J., Xu L., Sun J. et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncology*. 2023; 2: e000049. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000049

Зв'язок між раком молочної залози в анамнезі та зниженням смертності від раку щитоподібної залози: популяційне дослідження

Рак щитоподібної залози та РМЗ є одними з найпоширеніших онкологічних захворювань у жінок. Активно обговорюється, що між цими двома типами раку може існувати певний взаємозв'язок. Метою цього дослідження було вивчення зв'язку між наявністю в анамнезі РМЗ і прогнозом при раку щитоподібної залози.

Методи. Дослідження проводилося в Китаї. Його учасниками стали пацієнти з папілярним або фолікулярним раком щитоподібної залози. Прогноз вивчався залежно від наявності в анамнезі РМЗ із використанням методики propensity score matching для зменшення впливу потенційних змішувачів факторів.

Результати. У дослідженні були проаналізовані дані 5598 пацієнтів із папілярним та 604 пацієнтів

із фолікулярним раком щитоподібної залози. Наявність в анамнезі РМЗ асоціювалася з меншою поширеністю віддалених метастазів як при папілярному (2,4% проти 3,0%), так і при фолікулярному (6,1% проти 9,1%) раку щитоподібної залози ($p < 0,05$).

Крім цього, РМЗ в анамнезі асоціювався і з меншим ризиком смертельних випадків: відношення ризиків (ВР) 0,472 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,37-0,601) та ВР 0,656 (95% ДІ 0,461-0,934) відповідно при папілярному та фолікулярному раку щитоподібної залози.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів із раком щитоподібної залози наявність в анамнезі РМЗ асоціювалася з кращим прогнозом. Зокрема, у цих пацієнтів спостерігалася менша поширеність віддалених метастазів і нижчий ризик смерті порівняно з пацієнтами без РМЗ в анамнезі. Причини цього феномену не до кінця зрозумілі й потребують подальшого вивчення. Можливо, спільні генетичні або гормональні фактори, що лежать в основі розвитку обох типів раку, можуть впливати на їх перебіг і прогноз. Ці результати можуть мати значення для розроблення персоналізованих стратегій лікування та спостереження за пацієнтами з раком щитоподібної залози.

Lin S., Wang Z., Xing M. Association between a History of Breast Cancer and Decreased Thyroid Cancer-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 8: dgad722. doi: 10.1210/clinem/dgad722

Ожиріння та ризик рецидиву в пацієнток із раком молочної залози, які отримують лікування інгібіторами ароматази: когортне дослідження

РМЗ є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у жінок. Ожиріння розглядається як потенційний фактор ризику рецидиву РМЗ. Метою цього дослідження було вивчення зв'язку між значенням індексу маси тіла (ІМТ) та ризиком рецидиву РМЗ у жінок, які отримують лікування інгібіторами ароматази.

Методи. Когортне дослідження проводилося в Данії. Його учасницями були жінки з I-III стадією гормонорецептор-позитивного (HR⁺) РМЗ, які отримували лікування інгібіторами ароматази. Залежно від значень ІМТ виділяли такі категорії: нормальна маса тіла (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²), надлишкова маса тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²), ожиріння (ІМТ 30,0-34,9 кг/м²) та виражене ожиріння (ІМТ ≥ 35 кг/м²).

Результати. У дослідженні були проаналізовані дані 13 230 жінок (медіана віку на момент діагностики РМЗ – 64,4 року). За час спостереження було зареєстровано 1587 випадків рецидиву.

У багатофакторному аналізі наявність ожиріння та тяжкого ожиріння була незалежно пов'язана з вищим ризиком рецидиву (скоригований ВР 1,18; 95% ДІ 1,01-1,37; скоригований ВР 1,32; 95% ДІ 1,08-1,62 відповідно).

Висновки. Результати дослідження свідчать, що наявність ожиріння є незалежним фактором ризику рецидиву у жінок із РМЗ, які отримують лікування інгібіторами ароматази. Ці дані підкреслюють важливість контролю маси тіла у пацієнток із РМЗ. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі зв'язку між ожирінням і підвищеним ризиком рецидиву, а також для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування ожиріння у цієї категорії пацієнток.

Harborg S., Cronin-Fenton D., Jensen M.R. et al. Obesity and Risk of Recurrence in Patients With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2; 6(10): e2337780. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37780

Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи та палбоциклібу у пацієнтів із раком молочної залози: ретроспективне когортне дослідження

Інгібітори протонної помпи (ІПП) – це антисекреторні препарати, які широко застосовуються в гастроентерології. Однак їхній антисекреторний ефект може впливати на біодоступність і клінічну ефективність інших лікарських засобів. Метою цього дослідження було оцінити вплив ІПП на результати терапії палбоциклібом у пацієнтів із прогресуючим РМЗ.

Методи. У Кореї було проведено ретроспективне когортне дослідження з включенням пацієнтів із прогресуючим РМЗ, які отримували палбоцикліб із 2017 по 2020 рік. Дослідники оцінювали супутню терапію

ІПП у пацієнтів, які приймали палбоцикліб. Основними кінцевими точками були обрані період, вільний від прогресування пухлини, та загальна виживаність.

Результати. У дослідженні взяли участь 344 жінки із РМЗ, які отримували супутню терапію ІПП, та 966 пацієнток, які не приймали ІПП. 84,6% усіх пацієнток були старші 50 років, 84,8% отримували летрозол і анастрозол (гормоночутливий рак), а 15,2% – фулвестрант (гормонорезистентний рак).

Середній період, вільний від прогресування пухлини, у групі супутньої терапії ІПП становив 25,3 (95% ДІ 19,6-33,0) місяця проти 39,8 (95% ДІ 34,9 – не застосовується) місяця у групі без ІПП ($p < 0,001$). Супутня терапія ІПП також асоціювалася з коротшою виживаністю. Результати були однаковими як у пацієнтів із гормоночутливим, так і з гормонорезистентним раком.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів із прогресуючим РМЗ супутня терапія ІПП може погіршувати відповідь на палбоцикліб. Ці дані підкреслюють важливість ретельної оцінки супутньої терапії у пацієнтів із РМЗ, які отримують палбоцикліб. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів взаємодії між ІПП та палбоциклібом, а також для розроблення оптимальних стратегій лікування пацієнтів, які потребують одночасного застосування цих препаратів.

Lee J., Kwon S., Kwon S. et al. Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(7): e2324852. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24852

Смертність від раку молочної залози у 500 тис. жінок із раннім інвазивним раком молочної залози: популяційне обсерваційне когортне дослідження

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні РМЗ, смертність від цього захворювання залишається високою. Метою дослідження було оцінити смертність у жінок з інвазивним РМЗ в Англії за період із 1993 по 2015 рік.

Методи. Було проведено популяційне когортне дослідження, засноване на даних National Cancer Registration and Analysis Service (Англія). Учасницями дослідження стали 512 447 жінок із раннім інвазивним РМЗ (однобічним, із можливим ураженням пахових лімфатичних вузлів). Основною кінцевою точкою вважали смертність від РМЗ. Цей показник оцінювали в різні календарні періоди.

Результати. Дослідження показало, що онкологічна смертність була найвищою в перші п'ять років після встановлення діагнозу і в подальшому поступово знижувалася. На смертність впливав період, коли РМЗ був діагностований. Так, у разі встановлення діагнозу в період з 1993 по 1999 рік 5-річна смертність склала 14,4%, а в період із 2010 по 2015 рік – 4,9%.

Річний показник смертності знижувався з кожним календарним періодом, фактор склав 3 для РМЗ із позитивним статусом рецепторів естрогену і 2 – для РМЗ із негативним статусом рецепторів естрогену.

Примітно, що смертність залишалася гетерогенною і залежала, зокрема, від клінічних і демографічних показників. Так, із 2010 по 2015 рік смертність становила <3% для 62,8% жінок, але $\geq 20\%$ для 4,6% жінок.

Висновки. Результати дослідження демонструють поліпшення прогнозу, а саме: підвищення виживаності у жінок із раннім інвазивним РМЗ за останні 20 років. Ці дані підкреслюють важливість ранньої діагностики й ефективного лікування РМЗ для зниження смертності від цього захворювання. Водночас гетерогенність смертності вказує на необхідність персоналізованого підходу до лікування та спостереження за пацієнтами з РМЗ з урахуванням їхніх індивідуальних характеристик.

Taylor C., McGale P., Probert J. et al. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer in England, 1993-2015: population based observational cohort study. *BMJ*. 2023; 381: e074684. doi: 10.1136/bmj-2022-074684

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



НПЗП у терапії післяпологового болю: клінічно доведені ефективність і безпека

Близько 92% породіль повідомляють про виникнення після пологів больових відчуттів різної інтенсивності, незалежно від наявності травми промежини або проведення епізіотомії (Macarthur A.J. et al., 2004). Поетапний мультимодальний підхід із застосуванням комбінації знеболювальних засобів із різними механізмами дії, у тому числі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), дозволяє ефективно контролювати післяпологовий больовий синдром. Ключові слова: післяпологовий біль, вагінальні пологи, епізіотомія, травма промежини, біль у промежині, нестероїдні протизапальні препарати, ректальні супозиторії, диклофенак.

Сучасний погляд на проблему післяпологового болю в промежині

Біль є складним процесом, на який впливають індивідуальні біологічні, психологічні та соціальні фактори. Сприйняття пацієнтом болю залежить від певних сенсорних, когнітивних та афективних (емоційних) особливостей. У 2020 році Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) переглянула визначення болю з урахуванням його багатомірної природи, запропонувавши наступне формулювання: «Біль — це неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний із фактичним або потенційним ушкодженням тканини або подібний до того, що пов'язаний із ним» [1].

Дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що 92% усіх жінок із травмою промежини або без такої скаржилися на біль у цій ділянці в перший день після пологів (Wuytack F. et al., 2021). У проспективному когортному дослідженні в Канаді за участю 447 жінок (Macarthur et al., 2004) повідомлялося, що біль у промежині в ранньому післяпологовому періоді виникає у 75% породіль із неушкодженою промежиною та у 97% жінок, які перенесли епізіотомію [2]. Ці дані свідчать про те, що біль виникає у всіх породіль при вагінальному розродженні, а не тільки внаслідок травми промежини. Однак остання категорія пацієнток, а це приблизно 70% породіль, частіше відчувають біль у ділянці ретінеум (Laws et al., 2009), зазнають більш інтенсивного болю й частіше потребують знеболення (Leeman et al., 2009).

Отже, ефективні стратегії купірування болю є важливою частиною післяпологового нагляду, особливо тому, що біль у промежині може заважати рухливості жінки, впливати на її здатність доглядати за дитиною, а за відсутності полегшення симптомів — спричинити нетримання сечі/фекалій і диспареунію [3, 4].

Ефективні стратегії фармакотерапії післяпологового болю

Усунення післяпологового болю має велике значення для забезпечення функціонального відновлення, сприяння налагодженню зв'язку між матір'ю та новонародженим і зниження ризику післяпологової депресії [5, 6]. НПЗП широко застосовуються в терапії післяпологового болю завдяки високій біодоступності, сумісності з лактацією та вираженому опіоїд-зберігаючому ефекту [7]. НПЗП діють периферично, пригнічуючи продукування прозапальних простагландинів і поступово зменшуючи запалення в ділянці промежини та збудження нервових волокон пудендального нерва. НПЗП здатні зменшувати біль у промежині не тільки завдяки анальгетичним властивостям, а й за рахунок протизапальної дії. Крім того, вони мають доведений безпечної ефект, особливо при болю, пов'язаному із травмою/ушкодженням тканин і запаленням [8]. Встановлено, що НПЗП проявляють вищу ефективність у контролі післяпологового болю порівняно з ацетамінофеном (окремо або його комбінацією з кодеїном), без збільшення частоти серйозних побічних ефектів [9, 10].

У систематичному огляді та метааналізі 2016 року (28 рандомізованих клінічних досліджень; n=4181) вчені порівнювали ефективність НПЗП (у тому числі диклофенаку) із плацебо при лікуванні болю в ділянці ретінеум у породіль із розривами промежини III-IV ступеня або після епізіотомії під час вагінальних пологів [9]. Біль оцінювали за звітом жінок через 4 та 6 год після пологів за допомогою різних не-стандартизованих методів. Породіллі, які отримували НПЗП, із більшою ймовірністю досягли принаймні 50% зменшення болю через 4 (n=1573; відносний ризик [ВР] 1,9; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,6-2,2) і 6 (n=2079; ВР 1,9; 95% ДІ 1,7-2,2) годин після пологів, ніж жінки у групі плацебо. Пацієнтки, яким призначалися НПЗП, із меншою ймовірністю потребували додаткового знеболення через 4 (n=486; ВР 0,39; 95% ДІ 0,26-0,58) і 6 (n=1012; ВР 0,32; 95% ДІ 0,26-0,40) годин після початкового їх застосування.

Згідно з висновками систематичного огляду Н. Hedayat et al. (2003), жінки, які отримували НПЗП у формі супозиторіїв (у тому числі з диклофенаком), рідше потребували додаткового призначення анальгетиків порівняно з пацієнтками групи плацебо через 24 (n=89; ВР 0,31; 95% ДІ 0,17-0,54) та 48 (n=89; ВР 0,63; 95% ДІ 0,45-0,89) годин після пологів. При цьому жодних побічних ефектів у групі НПЗП виявлено не було [11].

S. Wilasrusmee et al. (2008) оцінювали дію НПЗП у формі ректальних супозиторіїв щодо купірування болю в промежині після вагінальних пологів у породіль із медіолатеральною епізіотомією [12]. Жінки, які отримували НПЗП, повідомили про менш виражений біль у промежині за результатами опитувальника McGill порівняно з пацієнтками групи плацебо через 6 (6,4 бала проти 18 балів; p<0,001) і 24 (2,3 бала проти 5,5 бала; p<0,001) години після пологів.

Отримані висновки дозволили експертам надати наступні рекомендації щодо лікування післяпологового болю:

- жінкам із розривами промежини III-IV ступеня або після епізіотомії можна призначати НПЗП для зменшення болю в промежині в перші 6 годин після пологів (сила рекомендації — В).
- у породіль, яким було виконано епізіотомію, застосування НПЗП у формі ректальних супозиторіїв, ймовірно, зменшуватиме прояви післяпологового болю, при цьому вони не потребуватимуть додаткового знеболення (сила рекомендації — В).

Кокранівський огляд F. Wuytack et al. (2021) включав 35 досліджень із вивчення ефективності 16 різних НПЗП, у тому числі диклофенаку, у купіруванні післяпологового болю у 5136 жінок, жодна з яких не годувала грудьми [13]. Згідно з отриманими результатами, породіллі, які отримували одну дозу НПЗП, могли досягти більш адекватного полегшення болю через 4 (ВР 1,91; 95% ДІ 1,64-2,23) і 6 (ВР 1,92; 95% ДІ 1,69-2,17) годин порівняно з групою плацебо.

Поетапний підхід до фармакотерапії післяпологового болю

Існують індивідуальні варіації у відчутті болю, а також відмінності в процесі метаболізму ліків в організмі різних жінок [14]. Комітет з акушерської практики Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG) рекомендує поетапну змедикаментозну терапію, починаючи з призначення неопіоїдних засобів, таких як ацетамінофен або НПЗП. Якщо необхідно, можна додати опіоїд із більш м'якою дією, натомість більш сильні опіоїди слід додавати лише у жінок, у яких не вдалося досягти адекватного контролю болю, і тільки найкоротшим курсом. Цей багаторівневий підхід допомагає оптимізувати контроль болю, одночасно зменшуючи частоту застосування опіоїдів.

НПЗП рекомендовані ACOG для лікування післяпологового болю в усіх породіль, у тому числі в осіб із гіпертензивними розладами під час вагітності. Експерти дійшли консенсусу щодо важливості дотримання принципу поетапного мультимодального підходу до знеболення (починаючи з НПЗП або ацетамінофену та, за необхідності, переходячи на опіоїди) як після вагінальних пологів, так і після кесаревого розтину [15].

Аналіз клінічних даних щодо безпеки диклофенаку під час лактації

Безпечність лікарського засобу може бути оцінена за допомогою таких показників, як відносна доза, отримана дитиною (RID), і співвідношення його концентрацій у молоці та плазмі крові [16]. Відповідно до бази даних LactMed, анальгетики, такі як ацетамінофен, диклофенак натрію та ібупрофен, вважаються безпечними для жінок, які годують грудьми [17, 18].

Даних про виділення диклофенаку в грудне молоко мало, однак достовірно встановлено, що препарат має короткий період напіввиведення та незначною мірою утворює глюкуронідні метаболіти. Грунтуючись на висновках проведених оглядів і досліджень типу «випадок — контроль», більшість експертів вважають застосування диклофенаку прийнятним під час грудного вигодовування [19-23].

R. Tamaki et al. (2024) провели кількісний аналіз концентрацій ацетамінофену й диклофенаку натрію за допомогою рідинної хроматографії та тандемної мас-спектрометрії, щоб дослідити проникнення цих НПЗП у грудне молоко породіль [24]. Співвідношення концентрацій ацетамінофену в молоці та плазмі крові (М/Р) досягало 1,048 через 5,6±0,9 дня після пологів, тоді як для диклофенаку натрію цей показник становив 0,093, що вказує на низький рівень

проникнення останнього у грудне молоко. Ацетамінофен має більшу швидкість всмоктування та проникність у грудну залозу через його низьку молекулярну масу й низьку швидкість зв'язування з білками плазми.

Доведено, що диклофенак не виявляється (<100 мкг/л) у грудному молоці протягом 6 годин після внутрішньом'язової ін'єкції у дозуванні 50 мг [25]. Водночас встановлено, що застосування препарату перорально у вищій дозі (100 мг/добу) протягом одного тижня після пологів не підвищувало його концентрацію у грудному молоці (<10 мкг/л) [26].

За даними іншого дослідження, у жінок, які отримували диклофенак у дозі 150 мг/добу, його рівень у грудному молоці не перевищував 100 мкг/л, що еквівалентно приблизно 0,03 мг/кг/добу для немовляти [27].

У рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні жінки отримували або 100 мг диклофенаку (n=100), або 100 мг трамадолу (n=100), або плацебо (n=100) у формі ректальних супозиторіїв кожні 8 год протягом перших 24 год після кесаревого розтину. Час початку грудного вигодовування був значно коротшим серед матерів, які отримували диклофенак, порівняно із жінками групи плацебо (1,5 години проти 4,1 години із підтримкою грудного вигодовування та 3,5 години проти 6,2 години — без підтримки). Диклофенак також виявився ефективнішим за трамадол серед жінок, які не отримували підтримку грудного вигодовування (3,5 години проти 3,7 години) [28].

Переваги диклофенаку натрію у формі ректальних супозиторіїв: огляд літератури

Застосування диклофенаку у формі ректальних супозиторіїв є простим й ефективним методом зменшення болю при травмі промежини у жінок після вагінальних пологів [29]. R. Nafees et al. (2022) провели оцінку динаміки болю у спокої, під час руху та сечовипускання у породіль із розривом промежини після вагінальних пологів. Результати дослідження показали, що у жінок, яким призначався диклофенак 100 мг у ректальних супозиторіях одразу після усунення розриву промежини (тільки I-II ступеня) і через 6 годин, спостерігалось більш значуще полегшення болю порівняно із жінками, які отримували препарат внутрішньом'язово (p=0,004) [30].

J.M. Dodd et al. (2004) оцінювали ефективність застосування диклофенаку порівняно з плацебо в породіль із післяпологовою травмою [31]. Згідно з отриманими даними, жінки з групи диклофенаку значно рідше повідомляли про біль протягом 24 годин під час ходьби (ВР 0,8; 95% ДІ 0,6-1,0), сидіння (ВР 0,8; 95% ДІ 0,6-1,0), сечовипускання (ВР 0,6; 95% ДІ 0,4-1,0) і при акті дефекації (ВР 0,6; 95% ДІ 0,2-0,9) порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Диклофенак у формі ректальних супозиторіїв продемонстрував більшу ефективність порівняно з індометацином у полегшенні болю після правобічної медіолатеральної епізіотомії [32]. Ця лікарська форма також успішно використовується при лікуванні післяпологового болю у жінок, яким була проведена нейроаксіальна аналгезія [33].

Найважливішою проблемою після епізіотомії є біль у промежині, який має найбільшу інтенсивність протягом першої доби після пологів. У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні 130 жінок, яким було проведено медіолатеральну епізіотомію, отримували 2% лідокаїн у формі гелю (n=65) або диклофенак у формі супозиторію (n=65). Обидва препарати виявилися ефективними у зменшенні болю, однак жінки у групі диклофенаку відмічали більш значуще полегшення больових відчуттів порівняно з групою лідокаїну [34].

Диклофенак (Диклоберл® виробництва компанії «Берлін-Хемі») є потужним анальгетичним засобом із клінічно доведеною ефективністю щодо купірування больового синдрому у післяпологовому періоді. Препарат у формі ректальних супозиторіїв завдяки легкості використання, добрій переносимості, мінімальному ризику побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту та високій біодоступності діючої речовини рекомендований для полегшення болю в промежині у жінок одразу після вагінального розродження. Крім того, проведені дослідження свідчать про низький рівень проникнення диклофенаку в грудне молоко, що робить його застосування безпечним і для жінок, і для немовлят під час грудного вигодовування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Дарина Чернікова**

Березень — місяць обізнаності про ендометріоз



Ендометріоз — хронічне гінекологічне захворювання, при якому ендометріюїдна тканина, що в нормі вистилає порожнину матки, патологічно розростається за її межами, утворюючи ектопічні вогнища в інших органах малого таза

10% жінок, або кожна десята жінка, хворіє на ендометріоз — це 176 млн жінок у світі



Ендометріоз: найбільша криза жіночого здоров'я сучасності

8-10 років

Середній час очікування на діагностику ендометріозу, що вказує на значні затримки у встановленні правильного діагнозу

2-3 рази

Підвищений ризик розвитку ендометріозу, якщо близький родич страждає на це захворювання, що вказує на генетичну схильність

10 годин на тиждень

Втрачена продуктивність праці на одну жінку через симптоми ендометріозу, такі як біль і втома

119 млрд доларів

Щорічні економічні витрати, пов'язані з ендометріозом у США, включаючи прямі медичні витрати та непрямі — через зниження продуктивності праці

Більше ніж кожна десята жінка



Згідно з оцінками експертів, реальна поширеність ендометріозу може бути значно вищою через низку факторів:

• Зниження рівня захворюваності

Багато випадків ендометріозу залишаються не діагностованими через неспецифічність симптомів і недостатню обізнаність про захворювання

• Неправильна діагностика

Симптоми ендометріозу можуть нагадувати інші гінекологічні або шлунково-кишкові розлади, що призводить до помилкових діагнозів та затримки у встановленні правильного діагнозу

• Відсутність нехірургічних і неінвазивних методів діагностики

Золотим стандартом діагностики ендометріозу залишається лапароскопія з гістологічним підтвердженням, що є інвазивною процедурою. Брак надійних неінвазивних діагностичних інструментів ускладнює виявлення захворювання на ранніх стадіях.

Ці фактори призводять до недооцінки справжньої поширеності ендометріозу в популяції та наголошують на необхідності подальших досліджень для розробки точніших і мінімально інвазивних методів діагностики

Клінічна симптоматика:

- Хронічний тазовий біль
- Дисменорея
- Диспареунія
- Дизурія та дисхезія (біль при сечовипусканні та дефекації)
- Аномальні маткові кровотечі
- Втома та загальне нездужання
- Безпліддя

Ендометріоз найчастіше вражає органи малого таза, включаючи яєчники, маткові труби та тазову очеревину, що підтримує ці органи

Локалізація ектопічних вогнищ ендометріозу:

- Яєчники
- Тазова очеревина
- Піхва
- Вульва
- Маткові труби
- Сечовидільна система (нирки, сечоводи, сечовий міхур)
- Шлунково-кишковий тракт (кишечник, апендикс, пряма кишка)
- Післяопераційні рубці (шрами від кесаревого розтину)
- Шкіра
- Дихальна система (легені, діафрагма)
- Центральна нервова система (головний і спинний мозок)

Терапевтичні стратегії при ендометріозі:

- На даний момент не існує методів повного вилікування захворювання
- Симптоматична терапія: анальгетики для полегшення болю
- Гормональна терапія: пригнічення естрогенної стимуляції ендометріюїдних вогнищ
- Хірургічне лікування: видалення ендометріюїдних вогнищ та відновлення анатомії органів малого таза

Комбінація медикаментозного та хірургічного лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки є оптимальним підходом у веденні ендометріозу

Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК
№ 1 В УКРАЇНІ**
за призначеннями лікарів¹



✓ **Показаний для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням²**

✓ **Торпедоподібні супозиторії для ректального застосування²**

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

Склад: Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.
Фармакотерапевтична група. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл 50, 100. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.
Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті.
Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

Проктит. Спосіб застосування та дози. Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів. Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікар-

ського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг №657 від 07.04.2023 та 50 мг №498 від 16.03.2023). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
Виробник. Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, №UA/9701/02/01 Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначень лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними бази даних «PharmExplorer» ТОВ «Проксіма Рісч», 2009-2023.

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

UA-DIC-01-2024-V1-Print. Дата затвердження 07.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**