



№ 4 (60) 2024

12 750 примірників*

Передплатний індекс 89326



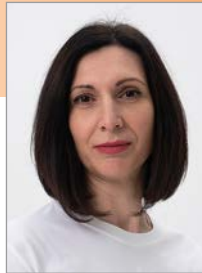
Акушерство



Гінекологія

Все буде Україна!

Репродуктологія



Доктор медичних наук,
професор

Юлія Сілкина

**Персоналізована клітинна
терапія у репродукції**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук

Ірина Головач

**Баланс між контролем
захворювання та безпекою
плода: стратегії ведення
вагітних із ревматичними
захворюваннями**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук

Катерина Харченко

**Онкогінекологія в умовах
війни: можливості та
обмеження медичної
допомоги в Україні**

Читайте на сторінці **34**



Кандидат медичних наук

Віктор Горовий

**Лікування нейрогенного
нетримання сечі у жінок**

Читайте на сторінці **25**



**Зарубіжні
рекомендації**

**Менеджмент
цукрового діабету
під час вагітності:
стандарти 2024 року**

Читайте на сторінці **19**

німесулід
Німесил[®]

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПЕРВИННОЇ
ДИСМЕНОРЕЇ²**

**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**

ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmprog" ТОВ "Проксіма Рісерч", 2009–2023. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Німесил[®], затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №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 M01A X17. **Склад:** 1 ододозовий пакет по 2 г гранули містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменорей. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 ододозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. 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 німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratorios Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

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

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні 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**

Золадекс

гозерелін 3,6 / 10,8 мг



Вишуканість, що надає впевненості



Коротка інформація до медичного застосування препарату ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX)

Склад: Золадекс 3,6 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 3,6 мг гозерелін-основи. Золадекс 10,8 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозерелін-основи. **Фармакологічні властивості.** Золадекс (D-Ser (Bu)¹ Azgyl¹ ЛГ-РГ) є синтетичним аналогом природного лютенізуєчого гормону - рилізінг-гормону (ЛГ-РГ). При постійному застосуванні Золадекс пригнічує виділення гіпофізом лютенізуєчого гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. На початковому етапі Золадекс, подібно до інших агоністів ЛГ-РГ, може спричинити тимчасове збільшення сироваткової концентрації тестостерону у чоловіків та естрадіолу у жінок. **Показання до застосування.** Золадекс 3,6 мг. Рак передміхурової залози. Лікування раку передміхурової залози у таких випадках: - лікування метастатичного раку передміхурової залози - застосування Золадексу сприятливо впливало на виживаність, 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 та загальну виживаність;

- як неoad'ювантна терапія, що передуює 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 хімотерапії в рамках стандартного лікування жінок у період перед/перименопаузи із естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Потоншення ендометрія. Для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією. Фіброми матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромами перед хірургічною операцією. При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції супервульції. 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. Фіброма 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 зниження лібідо, 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 стінку кожні 28 днів. Золадекс 10,8 мг. 1 капсулу (10,8 мг) лікарського засобу Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стінку 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 бисфосфонатів 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 прапорцем-анотацією з вологопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці.

Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходах з медичної тематики та 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-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакогляд або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com). Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azzeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azzeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Реєстраційне посвідчення Золадекс 3,6 мг UA/4236/01/01; 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 змінами затвердженими Наказом МОЗ України №1397 від 03.08.2023.

ЗОЛАДЕКС — торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© АстраЗенека 2006-2024. Матеріал підготовлений: ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, 5-й поверх, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

UA-5642 Approved July 2024

AstraZeneca

Сучасні стратегії діагностики та лікування гіперплазії ендометрія: від молекулярних механізмів до персоналізованої терапії



В.О. Потапов

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є поширеним гінекологічним захворюванням, що характеризується надмірною проліферацією ендометріальної тканини. Ця патологія найчастіше вражає жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку й може призводити до аномальних маткових кровотеч і підвищеного ризику розвитку раку ендометрія.

У рамках пленуму ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи», що відбулися 3-4 жовтня в м. Ужгороді, завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов представив доповідь «Ефективні стратегії лікування гіперплазії ендометрія без атипії: від теорії до практики», у якій акцентував увагу на ролі агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у лікуванні резистентних форм ГЕ. **Ключові слова: гіперплазія ендометрія, атипія, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, прогестагени, молекулярні маркери, протеїн Ki-67, гозерелін, Золадекс.**

ГЕ є однією з найпоширеніших патологій ендометрія і залишається актуальною проблемою сучасної гінекології. На особливу увагу ця патологія заслуговує у жінок перименопаузального та пізнього репродуктивного віку, оскільки саме ця вікова група є найбільш вразливою. Епідеміологічні дослідження, проведені в різних містах України (Київ, Полтава, Дніпро), показали, що близько 70% усіх випадків ГЕ припадає саме на цю вікову категорію (Громова О.Л., 2021).

Сучасна класифікація ГЕ, яка є загальноприйнятою у світовій практиці, розділяє патологію на два основні типи: гіперплазію без атипії та атипову ГЕ (ВООЗ, 2014). Цей поділ має ключове значення для визначення тактики лікування та прогнозу захворювання. ГЕ без атипії є доброякісним процесом і підлягає консервативному лікуванню. Атипова ГЕ являє собою більш серйозну патологію через високий ризик малигнізації, який перевищує 50%. Згідно із сучасними клінічними протоколами, основним методом лікування атипової ГЕ є гістеректомія (МОЗ, 2021).

Препаратами першої лінії терапії ГЕ без атипії є прогестагени (МОЗ, 2021). Механізм їх дії полягає у врівноваженні мітогенної дії естрогенів на ендометрій. Дослідження ефективності прогестагенів у лікуванні ГЕ без атипії показало позитивний результат у 83% пацієток після 6-місячного курсу терапії. Проте у 17% жінок ефект був відсутній, що вказує на необхідність пошуку альтернативних методів лікування та індивідуалізації терапевтичних підходів.

Молекулярні механізми резистентності до прогестагенової терапії

Механізм дії прогестагенів на ендометрій є складним і багатофакторним. Прогестерон дифундує через клітинну мембрану, досягає ядра, де зв'язується з ядерними рецепторами прогестерону (Татарчук Т.Ф., 2003). Активованний комплекс «рецептор – прогестерон» через низку месенджерів взаємодіє з прогестерон-залежними генами на ДНК, ініціюючи їх експресію (Lv M., 2022).

Ефекти прогестерону на ендометрій включають вплив на проліферацію, апоптоз, диференціювання клітин, ангиогенез та екстрацелюлярний матрикс. Прогестерон активує міжклітинні зв'язувальні білки, такі як E-кадгерин та β-катенін, впливаючи як на епітеліальні клітини, так і на строму ендометрія.

Ключовим механізмом дії прогестагенів у контексті лікування ГЕ є їхня здатність стимулювати диференціювання клітин ендометрія. На відміну від попередніх уявлень про те, що прогестерон просто блокує естрогенні рецептори, сучасні дослідження показують, що основна функція прогестагенів полягає в ініціації диференціювання клітин через активацію специфічних генів-супресорів та протоонкогенів (Татарчук Т.Ф., 2003). Важливо зазначити,

що повністю диференційовані клітини втрачають здатність до проліферації, що є ключовим фактором у контролі гіперпластичних процесів.

Резистентність до прогестагенової терапії може бути зумовлена різними факторами на молекулярному рівні. Одним із ключових аспектів є експресія рецепторів прогестерону. Результати досліджень свідчать, що у випадках резистентності до терапії часто спостерігається низька експресія рецепторів прогестерону як у залозах, так і в стромі ендометрія. Це призводить до неефективності терапії, незалежно від тривалості прийому препаратів.

Виділяють кілька механізмів, які можуть спричинити прогестерон-резистентну форму ГЕ (Lv M., 2022):

- дисбаланс підтипів рецепторів прогестерону;
- епігенетична модифікація рецепторів прогестерону;
- аберантна експресія корегуляторів рецепторів прогестерону;
- посттрансляційна модифікація рецепторів.

Ці молекулярні механізми можуть призводити до порушення взаємодії прогестерону з його рецепторами або до неадекватної активації прогестерон-залежних генів, що в результаті знижує ефективність терапії.

Роль агоністів ГнРГ у подоланні резистентності до прогестагенової терапії при ГЕ

Сучасні клінічні протоколи лікування ГЕ рекомендують проведення контрольної біопсії через 6-12 міс після початку терапії прогестагенами. У випадку відсутності ефекту після 6 міс лікування рекомендовано його продовження ще протягом 6 міс із подальшою оцінкою результатів. Якщо після 12 міс терапії її позитивний ефект відсутній, протокол передбачає розгляд питання про тотальну гістеректомію (МОЗ, 2021).

Однак сучасні дослідження та клінічний досвід вказують на необхідність перегляду цього підходу. Зокрема, пропонується враховувати, що персистенція або рецидив ГЕ після 6 міс терапії прогестагенами часто пов'язані із прогестерон-резистентними формами захворювання. У таких випадках продовження прийому прогестагенів до 12 міс може бути недоцільним, оскільки ймовірність досягнення позитивного ефекту залишається низькою (Хасхачих Д.А., 2020).

Альтернативним підходом, який набуває все більшого визнання в міжнародній науковій спільноті, є застосування агоністів ГнРГ, зокрема гозереліну, у пацієток із персистенцією ГЕ після 6 міс стандартної терапії (Хасхачих Д.А., 2022). Цей підхід базується на розумінні молекулярних механізмів резистентності до прогестагенів та потенційних переваг агоністів ГнРГ у її подоланні.

Ефективність агоністів ГнРГ у лікуванні прогестерон-резистентних форм ГЕ зумовлена їхньою здатністю значно знижувати проліферативну

активність ендометрія через пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі. Це призводить до зниження рівнів прогестерону та естрогенів, які є ключовими стимуляторами проліферації ендометрія.

Ключовим маркером проліферативної активності клітин є протеїн Ki-67, який експресується під час активних фаз клітинного циклу. Імуногістохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл до Ki-67 дозволяють оцінити відсоток проліферуючих клітин у тканині ендометрія. Порівняльний аналіз ефективності прогестагенів та гозереліну показав, що останній здатен знижувати експресію Ki-67 на 64,2%, натомість як прогестагени – лише на 26,5%. Це свідчить про майже вдвічі вищу ефективність гозереліну у пригніченні проліферації клітин ендометрія.

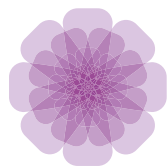
Механізм дії гозереліну полягає у блокуванні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, що веде до значного зниження рівня естрогенів та прогестерону. Це, у свою чергу, пригнічує проліферацію стовбурових клітин та клітин-попередників ендометрія. На відміну від прогестагенів, які діють переважно через стимуляцію диференціювання клітин, гозерелін блокує центральний механізм клітинної проліферації. Важливо зазначити, що гозерелін не призводить до повного блокування синтезу естрогенів в організмі, але значно обмежує кількість естроген-рецепторних комплексів. Це створює умови, за яких сигнал для активації генів, відповідальних за проліферацію клітин, стає недостатнім (Татарчук Т.Ф., 2003).

Клінічні дослідження показали, що застосування гозереліну протягом 6 міс після неефективної терапії прогестагенами знижує частоту персистенції ГЕ з 17 до 6,3% (Громова О.Л., 2021). Це підтверджує високу ефективність гозереліну в лікуванні прогестерон-резистентних форм ГЕ. Крім того, гозерелін демонструє високу ефективність у лікуванні ендометріозу та профілактиці рецидивів лейоміоми матки після міомектомії.

На сучасному вітчизняному фармацевтичному ринку гозерелін представлений препаратом Золадекс у двох дозуваннях – 3,6 мг та 10,8 мг. Препарат вирізняється унікальною формою випуску у вигляді біодеградуючої капсули, що забезпечує пролонговане вивільнення активної речовини. Форма випуску Золадексу у вигляді шприца-аплікатора із захисним механізмом SafeSystem™ Syringe гарантує безпечно та зручне введення. Така інноваційна форма випуску та система введення Золадексу спрямовані на збільшення зручності застосування препарату як для медичного персоналу, так і для пацієнтів, що може сприяти кращій прихильності до терапії та, як наслідок, вищій її ефективності в лікуванні доброякісних гінекологічних новоутворень.

Отже, сучасна тактика лікування ГЕ та інших проліферативних захворювань ендометрія вимагає індивідуалізованого підходу, заснованого на молекулярно-біологічних характеристиках ендометріальної тканини. Визначення експресії рецепторів прогестерону та маркерів проліферації дозволяє оптимізувати вибір терапевтичної стратегії й підвищити її ефективність. Застосування гозереліну (Золадекс) у випадках резистентності до прогестагенів відкриває нові можливості в лікуванні складних форм ГЕ.

Підготувала **Олена Речмедіна**



РАПИЛОСАРЕ®

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 РАПИЛОСАРЕ:

ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ГЕЛЬ РАПИЛОСАРЕ®? 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 РАПИЛОСАРЕ®? 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 РАПИЛОСАРЕ®? 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: ППІ ТОВ «Геден 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.

ППІ ТОВ «Геден 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

◇ Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.



GEDEON RICHTER

Procare
Health
Naturally woman

www.papilocare.com

Ефективність вагінального гелю Papilocare® при ВПЛ-асоційованих ураженнях шийки матки

За результатами проспективного дослідження Papilobs

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є етіологічним фактором переважної більшості випадків раку шийки матки. Незважаючи на те що при ураженнях шийки матки низького ступеня, асоційованих із ВПЛ, стандартним підходом є спостереження, існує ризик прогресування інфекції з подальшим розвитком більш тяжких уражень. У цьому контексті застосування Papilocare®, вагінального гелю на основі Coriolus versicolor, може розглядатися як потенційно ефективна терапевтична стратегія. Дослідження Papilobs, проведене за реальних клінічних умов, було спрямоване на оцінювання ефективності та безпечності Papilocare® у жінок із ВПЛ-асоційованими ураженнями шийки матки низького ступеня.

Ключові слова: вірус папіломи людини, ураження шийки матки, рак шийки матки, Coriolus versicolor, вагінальний гель, Papilocare®.

ВПЛ є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом, із високою розповсюдженістю серед сексуально активного населення [1]. З-поміж понад двохсот ідентифікованих типів ВПЛ 14 класифікуються як віруси високого ризику (ВР) і є основною причиною передракових уражень та раку [2].

Незважаючи на те що більшість ВПЛ-інфекцій та асоційованих із ними цервікальних уражень низького ступеня регресують спонтанно [3, 4], певна їх частка набувають персистуючого характеру. Фактори, що сприяють персистенції, включають генотип ВПЛ, вірусне навантаження, вік на момент інфікування, стан вагінального мікробіому та імунний статус пацієнта [5-8].

Персистенція ВПЛ, особливо ВР-типів, корелює з підвищеним ризиком прогресування до більш тяжких передракових уражень і потенційно – до інвазивного раку [9, 10]. Зокрема, ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) 3-го ступеня протягом 5 років суттєво вищий у пацієнтів із ВПЛ ВР (20,5%) порівняно з типами низького ризику (1,7%) [11]. Вік також є значущим фактором прогнозу: показники спонтанної регресії CIN демонструють зниження із 44,7% у жінок віком <25 років до 24,9% у пацієнток >40 років [12].

Враховуючи значний тягар ВПЛ-асоційованих захворювань, розробка ефективних терапевтичних стратегій для боротьби з персистуючою ВПЛ-інфекцією набуває першорядного значення. Хоча вакцинація демонструє високу ефективність у профілактиці ВПЛ-інфекції, вона не впливає на вже існуючі інфекції та індуковані ВПЛ неоплазії [13].

Традиційно менеджмент цервікальних уражень низького ступеня базується на тактиці спостереження, доповненій рекомендаціями щодо модифікації способу життя, включаючи відмову від куріння. Проте цей підхід може бути тривалим і психологічно виснажливим як для пацієнтів, так і для лікарів [14]. Діагноз ВПЛ-інфекції та аномальної цитології часто викликає у жінок негативні емоційні реакції й довготривалий стрес, що може потребувати додаткової психологічної підтримки [15, 16]. Відповідно, розробка безпечних, неінвазивних методів лікування, здатних сприяти регресії уражень низького ступеня та елімінації вірусу, є надзвичайно актуальною. Такі терапевтичні підходи мають не лише запобігати прогресуванню захворювання, а й потенційно зменшувати необхідність в інвазивних процедурах, таких як конізація [9, 17]. Це може значно покращити якість життя пацієнтів й оптимізувати стратегії менеджменту ВПЛ-асоційованих захворювань.

У контексті пошуку ефективних терапевтичних стратегій для ВПЛ-асоційованих уражень шийки матки вагінальний гель Papilocare® (виробництво Procure Health, Іспанія) являє собою інноваційний продукт. Його формула поєднує компоненти з вираженими зволожуючими, регенеративними та мікробіота-балансуючими властивостями (гіялууронова кислота, Centella asiatica, Aloe vera та α -глюкан олігосахарид) [18, 19] з інгредієнтами, що демонструють позитивний вплив на ВПЛ-залежні ураження шийки матки та елімінацію вірусу (Coriolus versicolor, Azadirachta indica та карбоксиметил- β -глюкан) [20-22].

Попередні дослідження різного дизайну продемонстрували ефективність і безпечність Papilocare® у сприянні регресії уражень шийки матки низького ступеня та посиленні елімінації ВПЛ [14, 17]. Однак до теперішнього часу не було проведено багатоцентрових проспективних досліджень, які б оцінювали результати застосування цього препарату в умовах реальної клінічної практики. З огляду на це основна мета дослідження Papilobs полягала у проспективній оцінці ефективності вагінального гелю Papilocare® в лікуванні ВПЛ-індукованих уражень

шийки матки низького ступеня в умовах рутинної клінічної практики.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

Проведено обсерваційне національне багатоцентрове проспективне непорівняльне клінічне дослідження Papilobs (NCT04199260) у період із травня 2018 року по лютий 2021 року в Іспанії. Включено жінок віком >25 років із позитивним тестом на ВПЛ, проведеним не більш ніж за 3 міс до включення, і цитологічними результатами ASC-US (запалення або слабо виражена дисплазія неясного походження) або LSIL (плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня), визначеними не більш ніж за 3 міс до включення, разом із відповідною кольпоскопічною картиною.

Учасниці отримували гель Papilocare® по одній канюлі щодня протягом 21 дня першого місяця, потім через день упродовж наступних 5 місяців. У разі збереження змін за даними цитології/кольпоскопії або персистенції ВПЛ жінки проходили додатковий 6-місячний курс за тією ж терапевтичною схемою.

Збір даних і зміни дослідження

Первинною кінцевою точкою було усунення уражень шийки матки низького ступеня, визначене як відсоток пацієнток із нормалізацією результатів цитології та відповідною кольпоскопічною картиною.

Вторинні кінцеві точки включали:

- кліренс ВПЛ;
- рівень задоволеності препаратом;
- переносимість Papilocare®;
- еволюцію результатів біопсії (за наявності).

Визначення розміру вибірки та аналіз даних

Розмір вибірки у 263 пацієнтки забезпечував точність 4,95% для виявлення 80% жінок із відновленою слизовою оболонкою шийки матки з 95% довірчим інтервалом (ДІ), враховуючи 5% можливих втрат. Було встановлено дві вибірки: загальна (усі пацієнтки, які відповідали критеріям включення, із вихідними даними та будь-яким значенням первинної кінцевої точки) та вибірка безпеки (усі пацієнтки, які отримали хоча б одну дозу препарату).

Результати

Із 263 залучених на початковому етапі досліджуваних 192 і 201 жінка увійшли до загальної вибірки та вибірки безпеки відповідно.

Вихідні характеристики

Середній вік жінок у загальній вибірці становив 38,7 \pm 9,1 року, причому 95% із них були європейської раси. Тридцять три (17,6%) жінки були вакциновані проти ВПЛ (у середньому 4,3 \pm 4,6 року з моменту введення вакцини). Моделі сексуальної поведінки: учасниці мали середню кількість партнерів і статевих актів протягом останнього місяця: 1,0 \pm 0,5 і 6,3 \pm 5,4 відповідно. За результатами обстежень, у 58,9% і 41,1% учасниць діагностовано LSIL і ASC-US у мазку Папаніколау відповідно, а 93,2% жінок були інфіковані ВПЛ ВР.

Первинна кінцева точка: усунення ВПЛ-індукованих уражень шийки матки

Загалом, до кінця дослідження терапія вагінальним гелем дала змогу відновити слизову оболонку шийки матки у 77,1% учасниць. Після 6 міс лікування у 67,0%

жінок спостерігалось відновлення слизової шийки матки (95% ДІ 60,4-73,7). Серед досліджуваних, які не мали позитивних результатів щодо усунення ВПЛ-індукованих уражень шийки матки в перші 6 міс, 58,8% мали позитивні результати при застосуванні препарату тривалістю до 12 міс (95% ДІ 42,3-75,4). Відновлення слизової шийки матки було досягнуто у 76% (95% ДІ 69,7-82,2) пацієнток, інфікованих ВПЛ ВР. На другому та третьому візитах у 66,9% (95% ДІ 59,9-73,8) і 54,8% (95% ДІ 37,3-72,4) жінок діагностовано нормалізацію результатів цитології з відповідною кольпоскопічною картиною.

Субаналіз жінок старше 40 років показав, що у 82,4% (95% ДІ 73,8-91,1%) ураження були усунені в цілому (74,0% [95% ДІ 63,9-84,0%] і 58,3% [95% ДІ 30,4-86,2%] під час другого і третього візитів відповідно). Щодо пацієнток віком >40 років, інфікованих ВПЛ ВР, 81,2% (95% ДІ 71,9-90,4) мали усунення уражень шийки матки в цілому. На другому і третьому візитах 73,5% (95% ДІ 63,0-84,0) і 54,5% (95% ДІ 25,1-84,0) жінок повідомили про нормалізацію результатів цитології з відповідною кольпоскопічною картиною.

Кліренс ВПЛ

До кінця дослідження 71,6% пацієнток досягли кліренсу ВПЛ. Після 6 міс лікування цей показник становив 58,7% (95% ДІ 51,7-65,8). Серед жінок, які продовжили лікування до 12 міс, 52,1% (95% ДІ 38,0-66,2) досягли кліренсу.

У пацієнток із ВПЛ ВР загальний показник кліренсу склав 70,6% (95% ДІ 63,9-77,3), із 57,4% (95% ДІ 50,1-64,7) і 52,2% (95% ДІ 37,7-80,1) на 6-й та 12-й місяць відповідно.

У жінок >40 років загальний показник кліренсу ВПЛ становив 75,3% (95% ДІ 65,5-85,2). У підгрупі жінок >40 років із ВПЛ ВР 73,5% (95% ДІ 63,0-84,0) учасниць досягли кліренсу ВПЛ.

Результати біопсії

Серед пацієнток, які мали результати біопсії на вихідному етапі (n=91), CIN-1 була найчастішим гістологічним результатом (61,5%). На другому (n=26) і третьому (n=13) візитах у більшості пацієнток не реєструвалися зміни в результатах біопсії порівняно з вихідним рівнем (76,9 і 69,3% відповідно). Однак спостерігалось більше покращень, ніж погіршень: на другому візиті – 15,4% проти 7,2%, на третьому візиті – 23,5% проти 7,7% відповідно.

Задоволеність, дотримання режиму та переносимість Papilocare®

Рівень задоволеності продуктом був високим: 7,9 \pm 1,8 бала на другому візиті та 7,5 \pm 1,9 бала на третьому візиті (за шкалою від 0 до 10). Більшість учасниць (>93%) оцінили продукт на \geq 5 балів.

Дотримання режиму лікування було високим: 94,2% після 6 міс і 98,4% після 12 міс терапії.

На безпечність застосування Papilocare® вказує той факт, що лише у трьох випадках побічні явища були пов'язані із застосуванням продукту (легкий або помірний вульвовагінальний свербіж/відчуття печіння). Усі побічні явища розіршилися до кінця дослідження.

Таким чином, результати дослідження демонструють, що застосування вагінального гелю Papilocare® сприяє кращій регресії уражень шийки матки низького ступеня порівняно з показниками спонтанної регресії, наведеними в літературі. Препарат характеризується прийнятним профілем переносимості та високим рівнем задоволеності пацієнтів, що сприяє належному дотриманню режиму лікування. Отримані дані узгоджуються з результатами клінічного дослідження PALOMA та інших обсерваційних досліджень, що підтверджує потенціал Papilocare® як ефективної альтернативи тактиці спостереження при веденні пацієнток із ВПЛ-асоційованими ураженнями шийки матки низького ступеня.

Реферативний огляд підготувала **Олена Речмедіна**

За матеріалами: Cortés Bordoy J., de Santiago García J., Agenjo González M. et al. (2023) Effect of a Multi-Ingredient Coriolus versicolor-Based Vaginal Gel in Women with HPV-Dependent Cervical Lesions: The Papilobs Real-Life Prospective Study. *Cancers* (Basel). 2023 Jul 29;15(15):3863. doi: 10.3390/cancers15153863.

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. Страфун, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України, віце-президент Асоціації ортопедів-травматологів України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії кисті та заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

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 фізіатрії 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»

Ідентифікатор медіа R30- 05251
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 «КЛІН ФЛЕТ»
вул. Жиланська, буд. 48, м. Київ, 01033

Підписано до друку: жовтень 2024 р.
Замовлення № 2501124. 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.

АНОНС



Онлайн/офлайн: м. Київ, Ramada Encore Kyiv

Платформа UpToDate пропонує огляди і рекомендації як для лікарів, так і для пацієнтів:

- ◆ прекурс із відеоонкохірургії;
- ◆ лікування сарком;
- ◆ променева і молекулярна діагностика в онкології;
- ◆ ендоскопічна онкологія;
- ◆ онкогінекологія;
- ◆ онкокардіологія;
- ◆ дитяча онкологія та гематологія;
- ◆ лікування болю та терапія підтримки;
- ◆ онкорекабілітація;
- ◆ онкопсихологія;
- ◆ простір молодих онкологів;
- ◆ медсестринство в онкології;
- ◆ паліативна допомога онкологічним пацієнтам тощо.

Детальна інформація і контакти на сайті <https://oncohub-uptodate.com/>

АНОНС

Перший Національний форум із міжнародною участю

«Жінки в медицині: професійний ріст та лідерство»

15-16 листопада 2024 р., м. Львів

- ◆ Гендерна рівність в медицині.
- ◆ Реформи у сфері медичної освіти та охорони здоров'я.
- ◆ Розвиток лідерських якостей, управлінських компетенцій та особистісного зростання медиків та медсестер.
- ◆ Досвід і перспектива в бойових медиків.
- ◆ Що таке медицина, заснована на свідченнях, і навіщо вона.
- ◆ Як проводити наукові дослідження, писати абстракти, CV та мотиваційні листи.

Мета форуму – об'єднати медичну спільноту, актуалізувати питання гендерної рівності в медицині, надати інструменти для змін, професійного росту й особистісного розвитку. На одному майданчику зберуться міжнародні та вітчизняні експерти/-и в галузі охорони здоров'я, лікарки/-і, науковці/-иці, лідерки/-и думок, представниці/-ки бізнесу, уряду, пацієнтських та громадських організацій.

Заплановані живі дискусії та майстеркласи, презентації наукових досліджень, а також неформальний нетворкінг під час фуршету.

Подію організує міжнародна громадська організація Global Medical Knowledge Alliance Ukraine.

Зареєструватися у список PRIORITY можна за посиланням:

<https://bit.ly/4dcv1rV>

Більше про програму, спікерів та деталі форуму – в соцмережах **gmka_org** та **surgfem_ua**.

З М І С Т

АКУШЕРСТВО

Менеджмент цукрового діабету під час вагітності: стандарти 2024 року Оновлені стандарти медичної допомоги міжпрофесійного експертного комітету ADA	19-21
--	-------

ГІНЕКОЛОГІЯ

Сучасні стратегії діагностики та лікування гіперплазії ендометрія: від молекулярних механізмів до персоналізованої терапії Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» В.О. Потапов	3
---	---

Ефективність вагінального гелю Papilocare® при ВПЛ-асоційованих ураженнях шийки матки За результатами проспективного дослідження Papilobs	5
---	---

«Простагландинний шторм» при дисменореї: нові опції терапевтичного впливу Майстер-клас «Аномальні маткові кровотечі у жінок різних вікових груп. Методи діагностики та лікування генітального ендометріозу» О.Г. Яшина	13
---	----

Віртуальні консультації в акушерсько-гінекологічній практиці М.В. Майоров, С.І. Жученко	22
---	----

Патогенетичне обґрунтування використання нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні аномальних маткових кровотеч	36
---	----

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Онкогінекологія в умовах війни: можливості та обмеження медичної допомоги в Україні Форум «Жінка у фокусі фахової медицини: діалог експертів» К.В. Харченко	34
--	----

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Роль фолатів у підтримці вагітності та профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень Майстер-клас «Здоров'я жінки від А до Я» Г.В. Сторчак	11
---	----

Персоналізована клітинна терапія у репродукції Ю.В. Сілка	12
---	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Баланс між контролем захворювання та безпекою плода: стратегії ведення вагітних із ревматичними захворюваннями Майстер-клас «Case challenge. Чи можлива безпечна вагітність у пацієнок з аутоімунною патологією? Оптимістичний прогноз» І.Ю. Головач, І.М. Сапожак	8
---	---

Ефективний менеджмент акне у різних вікових групах Ключові аспекти рекомендацій AAD 2024 року	14-16
---	-------

Жіночі тривоги на піку життя Фахова школа «Мистецтво залишатися молодою. Ментальні акценти» М.М. Орос	17
--	----

Лікування нейрогенного нетримання сечі у жінок В.І. Горовий, Л.Ю. Трифонюк	25-33
--	-------

Вакцинація онкохворих дорослих Настанова Американського товариства клінічної онкології	35
--	----

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://health-ua.com/peredplata>
- у 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 – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»
Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1932 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 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 – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1656 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 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, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



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

Доповнення до журналу «Здоров'я України» з 2003 року

Баланс між контролем захворювання та безпекою плода: стратегії ведення вагітних із ревматичними захворюваннями

Репродуктивне здоров'я та ведення вагітності у жінок із ревматичними захворюваннями є актуальною проблемою сучасної медицини. Вагітність у таких пацієнток класифікується як вагітність високого ризику через потенційні ускладнення для матері та плода, включаючи преєклампсію, передчасні пологи та низьку вагу новонароджених. Ключовими факторами ризику виступають активність перебігу ревматичної патології, тяжкість стану, наявність специфічних антитіл та вплив імуносупресивної терапії. Міжнародні рекомендації, розроблені провідними ревматологічними асоціаціями, наголошують на важливості комплексного підходу до планування вагітності, що включає прегравідарну підготовку, оптимізацію лікування основної хвороби та ретельний моніторинг під час гестації. Особливої уваги потребує вибір безпечної фармакотерапії, оскільки багато препаратів, що застосовуються в ревматології, протипоказані під час вагітності. Мультидисциплінарний підхід та індивідуалізація ведення вагітних із ревматичними захворюваннями є ключовою передумовою досягнення сприятливих результатів як для матері, так і для дитини.

У рамках майстер-класу «Case challenge. Чи можлива безпечна вагітність у пацієнток з аутоімунною патологією? Оптимістичний прогноз» провідні експерти галузей ревматології та гінекології поділилися власним досвідом успішного ведення вагітності у пацієнток даного профілю. **Ключові слова:** ревматичні захворювання, вагітність, репродуктивне здоров'я, прегравідарна підготовка, імуносупресивна терапія, ускладнення вагітності, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, ревматоїдний артрит.



У своїй доповіді керівник Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Ірина Юрїївна Головач

а к ц е н т у в а л а увагу на ключових аспектах ведення вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями.

Питання вагітності у пацієнток цієї категорії залишається актуальною проблемою сучасної ревматології та акушерства. Останніми роками провідні міжнародні професійні товариства опублікували ряд рекомендацій щодо ведення таких хворих. Зокрема, у 2020 році Американський коледж ревматологів (ACR) представив оновлені рекомендації з менеджменту репродуктивного здоров'я, які охоплюють питання контрацепції, планування вагітності, застосування допоміжних репродуктивних технологій, ведення вагітності та лактації при різних аутоімунних патологіях. У 2021 році Європейська антиревматична ліга (EULAR) опублікувала рекомендації щодо планування сім'ї, репродукції, вагітності та менопаузи у пацієнток із системним червоним вовчаком (СЧВ) та антифосфоліпідним синдромом (АФС). У 2023 році Британське товариство ревматологів також представило оновлені настанови щодо ведення вагітності та пологів на фоні прийому протиревматичних препаратів.

Актуальність проблеми зумовлена тим, що значна частка пацієнток із ревматичними захворюваннями є жінками репродуктивного віку, і початок хвороби часто збігається з піком дітородного періоду. При цьому, за статистикою, більше половини вагітностей у таких пацієнток є незапланованими, що створює додаткові ризики як для матері, так і для плода. Основні виклики при веденні вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями включають: можливі проблеми із заплідненням, ризик загострення

основного захворювання під час вагітності, вплив медикаментозної терапії на плід, вибір методу розродження, можливість грудного вигодовування на фоні прийому імуносупресивних препаратів. Особливої уваги потребують пацієнтки з попередніми ускладненими вагітностями, ураженням внутрішніх органів (особливо нирок, серця, легень), тромбозами в анамнезі, наявністю специфічних аутоантитіл, а також жінки старше 40 років та при багатоплідній вагітності.

Для оцінки безпеки застосування лікарських засобів під час вагітності використовується класифікація лікарських препаратів Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA). Згідно з нею, більшість базисних протиревматичних препаратів відносяться до категорій С (потенційний ризик не виключений) і D (доведений ризик для плода). До категорії X (абсолютно протипоказані під час вагітності)

належать метотрексат, мікофенолату мофетил і талідомід. Серед препаратів, які вважаються відносно безпечними під час вагітності, можна виділити гідроксихлорохін, сульфасалазин та колхіцин (таблиця). Їх можна застосовувати як до, так і під час вагітності, а також на етапі грудного вигодовування. Азатиоприн можна використовувати до і під час вагітності, однак його застосування при грудному вигодовуванні обмежене через проникнення в молоко. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можна призначати в I і II триместрах вагітності, але їх слід відмінити у III триместрі. Такролімус і циклоспорин можна застосовувати під ретельним моніторингом артеріального тиску (АТ). Щодо глюкокортикоїдів існує чітка рекомендація, що безпечними у вагітних і жінок, які годують грудьми, є дози <20 мг/добу (у перерахунку на преднізолон). Тому при плануванні вагітності необхідно спочатку знизити

дозу глюкокортикоїдів нижче цієї порогової межі.

На окрему увагу заслуговує питання застосування біологічних препаратів під час вагітності. Якщо раніше вважалося, що їх слід відмінити при плануванні вагітності, то сучасні дані свідчать про можливість продовження такої терапії, особливо це стосується інгібіторів фактора некрозу пухлини. Препарати цієї групи можна приймати як до, так і під час вагітності й навіть при грудному вигодовуванні. Ритуксимаб можна застосовувати до зачаття, але під час вагітності його використання обмежене лише ситуаціями, коли є загроза життю матері або функціонуванню життєво важливих органів.

При плануванні вагітності у пацієнток із ревматоїдним артритом (РА) важливо досягнути низької активності захворювання або ремісії. Примітно, що вагітність часто сприяє зменшенню активності РА. За даними досліджень, ремісія спостерігається у 54-90% хворих (у середньому – у 77%). Клінічне поліпшення визначається вже протягом перших 3 міс вагітності і триває весь гестаційний період. Однак у післяпологовому періоді можливе загострення захворювання. У 90% пацієнток протягом перших 3 міс після пологів має місце рецидив РА з активністю, аналогічною такій до вагітності. Протипоказаннями до вагітності при РА є висока активність захворювання та наявність системних уражень. Відносним протипоказанням вважається асептичний некроз головок стегнових кісток. Особливу увагу слід приділяти пацієнткам із РА, яким супутньо діагностовано АФС або синдром Шегрена з наявністю антитіл до рибонуклеопротеїнів Ro та La (анти-Ro/La-антитіла), оскільки ці стани визначають високий ризик неонатальних ускладнень.

Ведення вагітності у пацієнток з аутоімунними захворюваннями вимагає мультидисциплінарного підходу за участю ревматолога та акушера-гінеколога. При загостренні захворювання може бути показана госпіталізація. Призначення лікарських засобів має бути необхідним і достатнім для контролю активності захворювання та забезпечення

Таблиця. Препарати, що використовуються у жінок із ревматичними захворюваннями у прегестаційному, антенатальному, інтранатальному і післяпологовому періодах

Препарат	До вагітності	Вагітність	Грудне вигодовування
Гідроксихлорохін	++	++	++
Сульфасалазин	++	++	++
Колхіцин	++	++	++
Азатиоприн	++	++	+ Незначний вплив
НПЗП	+ Тривале застосування може затримувати овуляцію (переходьте на низьку дозу)	Продовжувати прийом у I та II триместрах, у III триместрі припинити прийом	Перевага віддається ібупрофену
Циклоспорин, такролімус	Моніторинг АТ	Моніторинг АТ	Моніторинг АТ
Глюкокортикоїди (преднізолон, метилпреднізолон)	+ Зниження дози до <20 мг/добу. Під час вагітності показане додавання імуносупресантів	+ Зниження дози до <20 мг/добу. Під час вагітності показане додавання імуносупресантів	+ При застосуванні у дозі >20 мг/добу відкласти годування грудьми до 4 год

++ Препарат можна використовувати безпечно.
+ Препарат можна використовувати з певними застереженнями.

сприятливого перебігу вагітності. На етапі планування вагітності необхідно провести комплексне обстеження, яке включає оцінку активності захворювання, функції нирок (креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації, ультразвукове дослідження нирок), стану кульшових суглобів, визначення антифосфоліпідних та анти-Ro/La-антитіл. Важливо відмінити метотрексат за 3 міс до планованої вагітності, знизити дозу глюкокортикоїдів до <20 мг/добу (перевагу слід віддавати метилпреднізолону).

Крім того, важливим аспектом ведення таких пацієнток є адекватне харчування. Рекомендована дієта, багата білком і кальцієм, а також забезпечення адекватного рівня вітаміну D. За необхідності купірування суглобових симптомів можливе застосування НПЗП, але їх прийом слід припинити з настанням вагітності або принаймні у III триместрі (рисуюнок).

Особливу увагу слід приділяти пацієнткам, які отримують біологічну терапію. На відміну від синтетичних базисних протиревматичних препаратів, які рекомендовано відмінити за 3 міс до запланованої вагітності, прийом біологічних препаратів у багатьох випадках можна продовжувати. Це особливо важливо в осіб із високим ризиком загострення захворювання.

Щодо методу розродження жінок із ревматичними захворюваннями, то в більшості випадків можливі пологи природним шляхом. Показанням до кесаревого розтину може бути наявність уражень кульшових суглобів зі значним порушенням їхньої функції.

Питання грудного вигодовування вирішується індивідуально, залежно від активності захворювання та препаратів, які отримує пацієнтка. При прийомі високих доз глюкокортикоїдів (>20 мг/добу) рекомендовано або припинити грудне вигодовування, або знизити дозу препарату.

Таким чином, ведення вагітності в пацієнток з аутоімунними захворюваннями на сучасному етапі базується на ретельному плануванні, досягненні ремісії або низької активності захворювання, відміні потенційно небезпечних препаратів, мультидисциплінарному спостереженні та індивідуалізованому підході. При дотриманні цих принципів можливе успішне виношування вагітності та народження здорової дитини у більшості пацієнток цієї категорії.



Тему менеджменту вагітних з аутоімунною патологією продовжила лікар гінеколог-ендокринолог, акушер-гінеколог, репродуктолог, медичний директор МЦ «GOOD CELLS», директор

банку пуповинної крові, клітин та тканин людини, кандидат медичних наук Інна Миколаївна Сапожак. Спікер наголосила, що ведення вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями потребує особливо ретельного підходу та мультидисциплінарної співпраці.

Незважаючи на розвиток сучасної медицини проблема ведення вагітності у жінок з аутоімунними



Рис. Етапи прегравідарної підготовки у пацієнток із ревматичними захворюваннями

захворюваннями залишається актуальною в сучасній акушерській практиці. За останні десятиліття спостерігається значне зростання поширеності таких захворювань серед вагітних. Данське реєстрове дослідження продемонструвало збільшення частки вагітних з аутоімунними захворюваннями із 4% до майже 16% у період із 1989 по 2013 рік. Особливо помітне зростання (у 4-8 разів) спостерігалось щодо таких захворювань, як РА, СЧВ, хронічні запальні патології кишечника та розсіяний склероз.

Вагітність у жінок з аутоімунними захворюваннями пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень. Дослідження, проведене в США у 2020 році на основі аналізу 1,5 млн пологів, виявило у 4,8 рази вищий рівень ризику тяжких материнських ускладнень серед жінок з аутоімунними захворюваннями. До найбільш поширених ускладнень належать звичне невиношування, передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку та антенатальна загибель плода, гіпертензивні розлади, АФС, тромбози та тромбоемболії як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді.

Перебіг вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями може бути різноманітним. Деякі захворювання мають тенденцію до покращення під час вагітності, інші можуть загострюватися та призводити до серйозних акушерських ускладнень. Особливої уваги потребують такі нозології, як СЧВ та міастенія, при яких можлива передача специфічних аутоантитіл через плаценту, що може спричинити захворювання у плода або новонародженого.

Важливим аспектом ведення вагітності при аутоімунних захворюваннях є прегравідарна підготовка. Необхідно досягти стабілізації хвороби до настання вагітності. Зокрема, останні дані, що стосуються тактики ведення вагітних із розсіяним склерозом, свідчать про те, що використання препаратів із пролонгованим біологічним ефектом може запобігти активізації захворювання під час вагітності. Однак слід враховувати, що припинення прийому деяких високоефективних лікарських засобів може призводити до агресивного загострення патології.

При веденні вагітних із міастенією слід враховувати, що стан пацієнтки може змінюватися протягом періоду гестації. Найчастіше загострення хвороби відбувається в I або II триместрі та після пологів, тоді як III триместр

завичай є найбезпечнішим періодом. Вкрай важливим є вибір оптимального методу розродження та анестезії. Вагінальні пологи рекомендовані, але спосіб розродження залежить від загального стану жінки. Перевагу слід віддавати місцевим анестетичним методам знеболення пологів. Необхідно пам'ятати, що застосування магнію при прееклампсії у вагітних із міастенією може призводити до критичного погіршення стану, тому слід розглянути альтернативні методи лікування прееклампсії.

У жінок із СЧВ частота материнських і неонатальних ускладнень під час пологів є значною. Ризик передчасних пологів зростає з 5,5 до 33% у разі активізації захворювання під час вагітності. Найвищий ризик передчасних пологів і прееклампсії виникає при поєднанні високої клінічної та серологічної активності захворювання. Ризик також підвищується у випадку позитивних антифосфоліпідних антитіл і вовчакового антикоагулянту. Вагітність при СЧВ слід планувати через 6-12 міс після досягнення ремісії або при легкій активності захворювання. У разі ураження нирок найкраще планувати вагітність під час неактивного вовчакового нефриту впродовж щонайменше 6 місяців.

Жінки з РА мають підвищений ризик гіпертонічних ускладнень під час вагітності, затримки розвитку плода (близько 20%), передчасних пологів (12%) та кесаревого розтину (20-42%). Венозна тромбоемболія зустрічається у 2-4 рази частіше, ніж у здорових вагітних. Однак вагітність часто сприятливо впливає на активність РА з покращенням стану у 48-60% жінок. Після пологів захворювання загострюється у 39-50% випадків. Важливо планувати вагітність при низькій активності захворювання або ремісії, а також продовжувати підтримуючу терапію, сумісну з вагітністю та лактацією.

Важливим аспектом ведення вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями є мультидисциплінарний підхід. Необхідна тісна співпраця акушера-гінеколога з профільними спеціалістами — ревматологом, неврологом, гастроентерологом. Консиліум лікарів має брати участь у прегравідарній підготовці, веденні вагітності та післяпологовому спостереженні. Це дозволяє оптимізувати терапію, вчасно виявляти та коригувати ускладнення.

Особливу увагу слід приділяти медикаментозному лікуванню під час вагітності та грудного вигодовування. У даному аспекті існує три основні проблеми: застосування потенційно тератогенних препаратів під час незапланованої вагітності, припинення прийому необхідних лікарських засобів через загрозу їх шкідливого впливу на плід та обмежені знання про тератогенний або фетотоксичний ефект деяких із них. Важливо проводити детальне консультування пацієнток щодо ризиків і переваг продовження або припинення терапії.

При застосуванні НПЗП слід віддавати перевагу сучасним агентам із меншою кількістю побічних ефектів. Наприклад, еторикоксид може бути використаний на прегравідарному етапі й за необхідності під час вагітності. Глюкокортикоїди можна застосовувати під час вагітності, але їх доза не має перевищувати 20 мг/добу (у перерахунку на преднізолон).

Нещодавнє дослідження (Scime N.V. et al., 2024), опубліковане в International Journal of Epidemiology, виявило зв'язок між ускладненнями вагітності та розвитком у подальшому нових епізодів аутоімунних захворювань у жінок. Аналіз, проведений на основі даних майже 1,7 млн одноплідних вагітностей, показав, що через 19 років після пологів кумулятивна частота аутоімунних захворювань становила 3,1% у жінок з ускладненнями під час вагітності порівняно із 2,6% у тих, хто не мав ускладнень. Ризики були найбільш високими протягом перших трьох років після пологів. Це вказує на необхідність покращення обізнаності лікарів щодо ускладнень вагітності як потенційного фактора ризику ініціації аутоімунних захворювань.

Важливим аспектом ведення вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями є психологічна підтримка. Пацієнтки часто відчувають підвищену тривожність і страх за здоров'я майбутньої дитини. Необхідно проводити довірливі бесіди з пацієнтками, щоб зменшити їхній страх та забезпечити краще дотримання рекомендацій лікарів. Особливу увагу слід приділяти питанням грудного вигодовування. При багатьох аутоімунних захворюваннях, зокрема при РА, грудне вигодовування може мати протективний ефект щодо активності хвороби. Однак при прийомі деяких медикаментів годування грудьми може бути протипоказане. Рішення про його можливість слід приймати індивідуально, з урахуванням активності захворювання та особливостей терапії.

Таким чином, ведення вагітності у жінок з аутоімунними захворюваннями вимагає індивідуального підходу, ретельного планування, мультидисциплінарного спостереження, постійного моніторингу стану матері та плода. Ключовими аспектами є досягнення ремісії або низької активності патології перед зачаттям, а також оптимізація медикаментозної терапії.

femibion®

Допоможи дитині
РОЗПОЧАТИ ЖИТТЯ*



* Мається на увазі можливість вибору дієтичних добавок Фемібіон 1 та Фемібіон 2 при плануванні вагітності, під час вагітності та в період лактації, в якості додаткового джерела фолатів, вітамінів та мінералів, необхідних для нормального розвитку дитини. Жабченко І.А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем. Огляд літератури //Репродуктивна ендокринологія, № 2 (46), квітень 2019. Дієтична добавка Фемібіон® 1 / Femibion® 1, не є лікарським засобом. Інгредиенты: холіну бітарат, наповнювач: мікрокристалічна целюлоза, L-аскорбат кальцію, повністю гідрогенізована соєва олія, бісгліцинат заліза, глазуруючий агент: гідроксипропілметилцелюлоза, наповнювач: тривимірна натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, барвник: кальцію карбонат, мальтодекстрин, глазуруючі агенти: полівініловий спирт, поліетиленгліколь, тальк і гідроксипропілцелюлоза, нікотинамід, кислота: лимонна кислота, антиспікаючі агенти: магнієві солі жирних кислот, жирні кислоти та дикальційфосфат, DL-альфа-токоферилацетат, кальцій-D-пантотенат, модифікований крохмаль, піридоксину гідрохлорид, сахароза, тіаміну мононотрат, рибофлавін, крохмаль, кальцій-L-метилфолат (Метафолін®/Metafolin®), фолієва кислота, калій йодид, D-біотин, селенат натрію, холекальциферол, ціанокобаламін. Дієтична добавка Фемібіон® 2 / Femibion® 2, не є лікарським засобом. Інгредиенты (таблетки): наповнювач: мікрокристалічна целюлоза, оксид магнію, L-аскорбат кальцію, бісгліцинат заліза, глазуруючий агент: гідроксипропілметилцелюлоза, барвник: кальцію карбонат, мальтодекстрин, нікотинамід, наповнювач: тривимірна натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, кислота: лимонна кислота, глазуруючі агенти: полівініловий спирт, поліетиленгліколь, гідроксипропілцелюлоза і тальк, оксид цинку, DL-альфа-токоферилацетат, кальцій-D-пантотенат, антиспікаючі агенти: магнієві солі жирних кислот, жирні кислоти та дикальційфосфат, модифікований крохмаль, піридоксину гідрохлорид, сахароза, тіаміну мононотрат, рибофлавін, крохмаль, кальцій-L-метилфолат (Метафолін®/Metafolin®), фолієва кислота, калій йодид, селенат натрію, D-біотин, холекальциферол, ціанокобаламін. Інгредиенты (капсули): концентрований риб'ячий жир, збагачений ДГК, риб'ячий желатин; ушліщнювач: гліцерин, сафлорова олія, загущувач: моно- та дигліцериди жирних кислот, DL-альфа-токоферилацетат, лютеїн, антиоксидант: екстракт, збагачений токоферолом, емульгатор: лецитин. Виробник: Пі енд Джі Хелс Острія ГмбХ енд Ко. ОГ Хосслгассе 20, 9800 Шпіталь ан дер Драу, Австрія для Пі енд Джі Хелс Джермані ГмбХ, Зульцбахер Штрассе 40, 65824 Швальбах ам Таунус, Німеччина.

Реклама дієтичних добавок. Не є лікарськими засобами.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіз» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.

FEM-15.05.2024-Rx2-8.1, ч. 2.

Dr.Reddy's 

Роль фолатів у підтримці вагітності та профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень

У рамках майстер-класу «Здоров'я жінки від А до Я» за темою «Сучасні репродуктивні технології — акушерсько-гінекологічні та перинатальні аспекти. Методи діагностики та лікування генітального ендометріозу» доцент кафедри акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кандидат медичних наук Ганна Вадимівна Сторчак представила доповідь «Підтримка вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Як досягти успіху?», у якій висвітлила ключові проблеми та сучасні підходи до ведення вагітності у жінок після лікування безпліддя методами ДРТ. **Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, безпліддя, вагітність, перинатальні ускладнення, прегравідарна підготовка, фолати, метафолін, фолієва кислота.

Епідеміологічні аспекти безпліддя та застосування ДРТ

В останні роки в Україні відзначено несприятливу демографічну ситуацію, яка характеризується стрімким зниженням народжуваності. За оцінками ООН, наша країна посідає лідируючі позиції у світі за темпами скорочення населення. Крім того, військовий конфлікт в Україні матиме довгострокові негативні наслідки для демографічної ситуації: людські втрати, вимушена міграція, економічна нестабільність призведуть до значного скорочення народжуваності та поглиблення демографічної кризи. У поєднанні з високою поширеністю безпліддя та тенденцією до відкладання народження дітей на більш пізній вік ця ситуація створює серйозні виклики для системи охорони репродуктивного здоров'я.

В умовах війни зростає роль ДРТ як інструменту збереження репродуктивного потенціалу населення. Дедалі більше подружніх пар вдаються до використання методів ДРТ, таких як екстракорпоральне запліднення, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда, донатія гамет, для реалізації свого права на батьківство.

Вікові обмеження фертильності та якості ооцитів

Тенденція до підвищення віку народження першої дитини є загальноєвропейською. В Україні середній вік материнства наближається до 29 років, що відповідає показникам розвинених країн Європи. В умовах війни та соціально-економічної нестабільності все більше жінок відкладають народження дитини, особливо другої та наступних, на невизначений термін. Важливо зазначити, що вік 29 років слід розглядати як переломний момент у реалізації репродуктивної функції жінки: саме в цьому віці починається поступове зниження фертильності, зумовлене як кількісними, так і якісними змінами в яєчниках.

Оптимальним для реалізації репродуктивної функції вважається період від 20 до 30 років, коли яєчники містять достатню кількість ооцитів високої якості. Проте з віком відбувається не лише кількісне виснаження фолікулярного резерву, а й погіршення якості ооцитів. Численні дослідження свідчать, що мінімальний ризик виникнення анеуплоїдій в ембріонах спостерігається у жінок віком від 26 до 37 років. Після 35 років частота анеуплоїдій зростає в середньому на 0,5% щомісяця, сягаючи 90% у віці 45 років. При цьому з віком жінки збільшується не лише відсоток ембріонів із хромосомними аномаліями, а й кількість залучених хромосом (множинні анеуплоїдії).

Сучасні протоколи провідних репродуктивних товариств, зокрема Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE), рекомендують парам зі звичним невиношуванням за наявності генетичного фактора розглянути можливість застосування ДРТ із передімплантаційним генетичним тестуванням ембріонів. Таким чином, ДРТ є ефективним методом подолання не лише безпліддя, а й звичного невиношування вагітності у жінок старшого репродуктивного віку. Проте слід враховувати, що успішність ДРТ також знижується з віком жінки. У пацієток після 40 років, особливо з критично зниженим оваріальним резервом, ймовірність настання вагітності та народження дитини з використанням власних ооцитів є вкрай низькою: після 44 років шанси на успішний результат ДРТ практично дорівнюють нулю. У таких випадках альтернативою може бути застосування донорських ооцитів або передімплантаційного генетичного тестування з метою селекції еуплоїдних ембріонів для перенесення в порожнину матки.

Проте дослідження останніх років свідчать, що вагітності, досягнуті в результаті ДРТ, не можна вважати повністю ідентичними з точки зору фізіології. Під час вагітності, яка настала після ДРТ, спостерігається підвищений ризик акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема: передлежання та відшарування плаценти, гестаційного цукрового діабету, гестаційної гіпертензії та преєклампсії, передчасних

пологів, народження дітей із низькою масою та вродженими вадами розвитку, особливо з боку нервової системи.

Більшість дослідників вважають, що основним механізмом реалізації епігенетичних ефектів ДРТ є порушення процесів метилювання ДНК, який є найбільш дослідженим механізмом епігенетичної регуляції експресії генів. Цей процес відіграє ключову роль у контролі клітинного циклу, диференціюванні клітин, регуляції активності окремих генів, ово- і сперматогенезі, формуванні органів і тканин ембріона, розвитку та функціонуванні плаценти, а також у метаболічній і функціональній адаптації плода до умов внутрішньоутробного середовища.

Коректне встановлення профілю метилювання ДНК у гаметах і на ранніх етапах ембріогенезу (починаючи з моменту імплантації бластоцисти) є визначальним фактором для забезпечення життєздатності та здоров'я майбутньої дитини. Порушення процесів метилювання на стадії внутрішньоутробного розвитку може мати серйозні віддалені наслідки, зокрема підвищувати ризик безпліддя в дорослому віці. Аномалії епігенетичної регуляції сперматогенезу асоціюються з ідіопатичним чоловічим безпліддям і підвищеною частотою хромосомних аберацій у сперматозоїдах. Тобто забезпечення адекватного метилювання ДНК під час гаметогенезу та дроблення зиготи є необхідними умовами для коректної сегрегації хромосом і формування нормального каріотипу ембріона. Порушення процесів метилювання, що призводять до анеуплоїдії ембріона, можуть виникати у статевих клітинах як чоловіка, так і жінки. Тому оптимізація статусу метилювання ДНК батьківських гамет за рахунок прекоцепційної нутритивної підтримки (прийом вітамінів групи В, фолатів, холіну, метіоніну) має проводитися в обох партнерів протягом 2-3 місяців до запланованого зачаття.

Роль фолатів у профілактиці перинатальних ускладнень після застосування ДРТ

ДРТ можуть впливати на епігенетичні механізми регуляції експресії генів шляхом зміни профілю метилювання ДНК, модифікації гістонових білків, експресії некодуючих РНК. Для адекватного функціонування епігенетичних систем необхідне достатнє надходження в організм певних нутрієнтів, зокрема фолатів, холіну, амінокислот (метіоніну), а також вітамінів групи В (В₂, В₆, В₁₂).

Фолати відіграють ключову роль у забезпеченні процесів метилювання ДНК. Для синтезу достатньої кількості метильних груп необхідне перетворення фолатів на 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ), що у присутності вітаміну В₁₂ запускає синтез S-аденозилметіоніну — універсального донора метильних груп. При цьому відбувається трансформація потенційно токсичного гомоцистеїну в метіонін. Ефективний синтез 5-МТГФ забезпечується не лише достатнім рівнем надходження фолатів із їжею та вітамінними комплексами, а й генетично детермінованою активністю ферментів фолатного циклу.

Традиційно порушення обміну фолатів асоціюють із ризиком дефектів нервової трубки. Проте дефіцит фолатів є не менш важливим фактором ризику вроджених вад серця, зокрема вроджених аномалій (тетради Фалло, транспозиції магістральних судин, загального артеріального стовбура). Окрім забезпечення нормального формування структур нервової системи під час ембріогенезу, фолати відіграють ключову роль у функціонуванні головного мозку на всіх етапах постнатального розвитку. Дефіцит фолатів і порушення їх метаболізму, ймовірно, пов'язані зі спектром неврологічних і психічних патологій, таких як депресія, когнітивні порушення, хвороба Альцгеймера, розлади аутистичного спектра.

Одним із негативних наслідків дефіциту фолатів або порушення їх метаболізму є підвищення рівня гомоцистеїну в крові (гіпергомоцистеїнемія), що спричиняє токсичний вплив на ендотелій судин, індукує запальну



Г.В. Сторчак

відповідь, знижує продукцію оксиду азоту, підвищує агрегацію тромбоцитів та активує каскад зсідання крові. Ці ефекти мають особливе значення у жінок, які проходять лікування безпліддя за допомогою ДРТ, оскільки у цієї категорії пацієток ризик тромботичних ускладнень є значно вищим порівняно із загальною популяцією.

Фолати необхідні не лише для нормального перебігу вагітності, а й для повноцінного розвитку плода. Процеси закладання й диференціювання органів і систем плода є фолат-залежними і відбуваються протягом усього періоду внутрішньоутробного розвитку. Саме тому фолатна профілактика вроджених вад розвитку має починатися ще на етапі планування вагітності та тривати щонайменше до кінця I триместру гестації. Прекоцепційна фолієва профілактика входить до переліку базових рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для зниження частоти перинатальних ускладнень. Національні керівництва та протоколи також наголошують на необхідності застосування фолатних комплексів у прегравідарному періоді й у I триместрі вагітності для профілактики дефектів нервової трубки.

Для підтримки оптимального фолатного статусу під час вагітності доцільно застосовувати комбіновані вітамінно-мінеральні комплекси, які містять фізіологічні дози фолатів у формі 5-МТГФ (метафолін) та фолієвої кислоти. Такий підхід забезпечує індивідуально адекватний статус незалежно від активності ферментів фолатного циклу. Крім фолатів для повноцінного метилювання та синтезу ДНК необхідні й інші нутрієнти — донори метильних груп: холін, бетаїн, вітаміни В₂, В₆, В₁₂. Холін (рекомендована доза для вагітних — 450 мг/добу) не тільки бере участь у метилюванні, а й сприяє формуванню нейрональних мембран і мієлінізації нервових волокон, програмуючи оптимальний розвиток мозку дитини. Очікується, що найближчим часом холін поряд із фолієвою кислотою буде включений широко до рекомендацій із прегравідарної підготовки та ведення вагітності.

Серед сучасних вітамінних комплексів для вагітних на особливу увагу заслуговують **Фемібіон® 1** і **Фемібіон® 2**, до складу яких входять метафолін (кальцієва сіль L-5-МТГФ), фолієва кислота, холін, інозитол, лютеїн та інші есенціальні нутрієнти. Комбінація 5-МТГФ (208 мкг) і фолієвої кислоти (200 мкг) забезпечує фізіологічну дозу фолатів (400 мкг) відповідно до рекомендацій ВООЗ. За наявності генетично зумовленого дефіциту ферментів фолатного циклу відбувається переважно надходження активного 5-МТГФ із меншою залежністю від ендогенного метаболізму фолієвої кислоти.

Таким чином, призначення вітамінно-мінеральних комплексів із фізіологічними дозами фолатів у формі 5-МТГФ і фолієвої кислоти на етапі прекоцепційної підготовки та протягом вагітності є патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним. Такий підхід дозволяє уникнути небажаних ефектів надлишку неметаболізованої фолієвої кислоти та оптимізувати формування епігенетичного профілю плода.

Підготувала **Анна Сочнева**

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про дієтичні добавки, яка надана також у супутньому рекламному блоці. FEM-15.05.2024-Rx2-8.1, ч. 1.

Персоналізована клітинна терапія у репродукції



Причин жіночого безпліддя існує багато, серед яких порушення овуляції (синдром полікістозних яєчників, гіпоталамічна дисфункція та первинна недостатність яєчників), трубне безпліддя, ендометріоз, а також причини з боку матки та шийки матки (стеноз шийки матки, поліпи та пухлини). Менеджмент цих нозологій передбачає як замісну гормональну терапію, так і хірургічні методи лікування, що іноді викликають побічні ефекти й не сприяють вирішенню, а, навпаки, поглиблюють проблему. Вчені та клініцисти знаходяться в постійному пошуку нових терапевтичних підходів. Серед них — індивідуально спланована терапія стовбуровими клітинами. Актуальність зазначеного напрямку наукових досліджень

набирає обертів: із 2020 року стрімко збільшилася кількість публікацій у референтних виданнях щодо вивчення можливості застосування стовбурових клітин для лікування зниженої фертильності.

Ключові слова: фертильність, безпліддя, ендометрій, мезенхімальні стовбурові клітини, екстракорпоральне запліднення, позаклітинні везикули, дендритні клітини.

Оскільки ендометрій — це еластична та високодинамічна тканина, яка зазнає регулярного оновлення, то цей процес є залежним від адекватної регенерації усіх видів клітин, із яких ендометрій сформований — епітеліальних, сполучнотканинних, ендотеліальних, а також мультипотентних стовбурових клітин із внутрішньо- або позаматкових джерел. Здатність ендометрія достатньо швидко регенерувати без утворення рубців є особливістю цієї структури.

Однак, якщо цей процес порушений морфологічно або функціонально, у жінки клінічно може спостерігатися безпліддя через рубцювання ендометрія або постійне його стоншення. Жінки із товщиною ендометрія <7,0 мм мають вагомо нижчі клінічні показники настання вагітності, ніж жінки з товщиною ендометрія ≥7,0 мм. Тому тонкий ендометрій є обмежувачим фактором для лікування непліддя, що, відповідно, суттєво впливає на ефективність програм лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій через короткий перелік терапевтичних стратегій, спрямованих на проліферативні процеси у разі наявності у пацієнтки протипоказань до медикаментозної стимуляції.

Згідно з даними літератури, близько 2,4% жінок, які проходять процедуру екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), мають ендометрій, що не досягає товщини 7 мм, а якщо оцінити цей показник у жінок вікової категорії ≥40, то тонкий ендометрій спостерігається в кожній четвертій [1].

Ще однією із частих причин відхилення регенераторних процесів від запланованого сценарію є синдром Ашермана, який характеризується, навпаки, гіперпроліферацією стромальних компонентів ендометрія із формуванням внутрішньоматкових спайок, через що порушується менструальний цикл і спостерігаються повторні викидні. Серед жінок, які проходять лікування за програмами допоміжних репродуктивних технологій, поширеність синдрому Ашермана може сягати 45,5% у певних категорій пацієнтів.

Протягом певного періоду різними групами науковців експериментально апробовано кілька схем лікування дисрегенеративного ендометрія, серед яких були й інвазивні — скретчинг, PRP-терапія (ін'єкції плазми крові, збагаченої тромбоцитами), що мали різний ступінь успіху, тому пошук ефективного активатора ендометріального оновлення триває до сьогодні. Одним із перспективних методів лікування є застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), протоколи виділення, культивування та пересадки яких відпрацьовуються в понад двох тисячах клінічних випробувань (clinicaltrials.gov). Така увага до МСК ґрунтується насамперед на їхній здатності локалізувати ділянки запалення, зменшувати запалення місцево й/або системно та сприяти регенерації тканин.

Загалом, стовбурові клітини — це малодиференційовані мультипотентні клітини, які мають здатність довготривало перебувати у режимі «stand by», а за необхідності «просинатися» й активно проліферувати та диференціюватися у необхідному напрямку залежно від мікрооточення. Через обмеження використання ембріональних та індуктованих плюрипотентних стовбурових клітин в аспекті загрози їх онкотрансформації існує великий інтерес до МСК, використання яких не має етичних бар'єрів, а також позбавлено ризику утворення тератом.

МСК можуть бути зібрані з кількох джерел, таких як кістковий мозок, менструальна кров, жирова тканина, пуповина та плацента. Мінімальні критерії, яким мають відповідати МСК (за визначенням Комітету мезенхімальних і тканинних стовбурових клітин Міжнародного

товариства клітинної терапії), є наступними: стовбурові клітини повинні бути афінними до пластику при їх збереженні за стандартних умов культивування; експресія CD105, CD73 і CD90 та відсутність експресії CD45, CD34, CD14/CD11b, CD79a/CD19 і поверхневих молекул HLA-DR; у лабораторних умовах клітини мають диференціюватися в остеобласти, адипоцити та хондробласти.

У моделі на мишах [2] було показано, що стовбурові клітини кісткового мозку в поєднанні з активованою, збагаченою тромбоцитами плазмою є багатообіцяючими з точки зору їхнього потенціалу щодо позитивного впливу на репродуктивні результати у вікових пацієнтів із безпліддям. Так, одноразова інтраоваріальна ін'єкція міксу стовбурових клітин з активованою плазмою, збагаченою тромбоцитами, сприяла активації та розвитку фолікулів у молодих та старих мишей. Крім того, вона підвищувала кількість та якість зрілих ооцитів під час овуляції у літніх мишей, а також покращувала результативність ембріопротоколу в усіх оцінюваних вікових групах. Це корелювало з підвищенням якості мітохондрій, збільшенням кількості копій мітохондріальної ДНК під час лікування та зменшенням явищ окисного пошкодження та апоптозу. Ці дані дозволяють оптимістично очікувати застосування МСК у репродуктивній медицині як ефективного й безпечного інструменту для лікування непліддя у пацієнтів зі зниженим оваріальним резервом.

Не менш важливим для спеціалістів у галузі репродукції є досвід застосування МСК для нарощування ендометрія та покращення його рецептивності з метою збільшення відсотка результативних імплантацій у програмах ЕКЗ. Один із механізмів дії МСК на ендометрій базується на паракринних ефектах, пов'язаних зі стимуляцією клітин строми та судин шляхом секреції позаклітинних везикул (ПВ) у матрикс. ПВ здатні стимулювати клітинні попередники та стовбурові клітини в пошкоджених тканинах і проявляти цитопротекторну, антиапоптичну та ангіогенну дію [3].

Слід окремо виділити вплив МСК на локальний імунний статус, який є важливим фактором впливу на процес імплантації. Стовбурові клітини регулюють відповідь імунної системи шляхом вивільнення ПВ і хемокинів, які впливають на здатність вроджених і адаптованих імунних клітин, таких як мієлоїдні дендритні клітини (ДК) і Т-клітини, реагувати на інфекцію. Дані фактори супресують ДК, запобігаючи їх переходу від незрілих до зрілих, і, таким чином, перешкоджають стимуляції наївних Т-лімфоцитів антигеном, запобігаючи вивільненню прозапальних цитокінів. Крім того, МСК знижують активацію популяції натуральних кілерів (НК) і пригнічують диференціювання Т-лімфоцитів шляхом зменшення синтезу γ -інтерферону. Таким чином, вони є специфічними регуляторними імунних реакцій у тканині [4].

В експерименті на щурах, у яких ушкоджували ендометрій і вивчали вплив на регенераторні процеси внутрішньоматкової доставки МСК, виділених із кісткового мозку, було встановлено значне збільшення товщини ендометрія та високу експресію маркерів його рецептивності до інтегрину $\alpha\beta3$ і фактора інгібування лейкоцитів (LIF). Використання стовбурових клітин, виділених із жирової тканини, продемонструвало збільшення щільності мікросудин в ендометріальній тканині, що регенерує, із підвищенням експресії естрогенних (ER α і ER β), прогестеронових (PR) рецепторів, рівня LIF та інтегрину $\alpha\beta3$. Також було відзначено збільшення плідності у тварин, задіяних у даному експерименті [5].

Слід зауважити, що вивчаються не тільки ефекти системного або локального введення власне МСК,



Ю.В. Сіліна

а й окремого застосування їх ПВ, ефекти яких можуть впливати на вищезазначені регенераційні процеси.

Яка трансплантація МСК — системна чи локальна — є більш ефективною? Дані деяких досліджень уже вказують на те, що локальне введення стовбурових клітин є більш ефективним за системне, тому вкрай необхідно сконцентруватися на відпрацюванні методики рівномірного розподілення клітин у стромальному шарі ендометрія. Враховуючи обмежену присутність МСК в ендометрії після їх трансплантації, дослідники шукають нові біологічні системи для оптимізації доставки МСК або ПВ та їх утримання. Прикладом таких систем можуть стати каркас із колагену як основи матриксу будь-якої сполучної тканини або елементи позазародкових органів (пуповини, амніона, плаценти). Також кандидатами на біологічну основу для закріплення МСК можуть бути термочутливі біоматеріали, зокрема біорозкладний гідрогель, схвалений Управлінням із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для клінічного використання, Pluronic F127 (PF-127), або поліетилентетраколі цитрат-ко-N-ізопрілакриламід (PPCN), змішаний із желатином (PPCNg). Самки щурів, які отримували лікування пошкодженого ендометрія з використанням МСК жирового походження на PPCNg-матриці, завагітніли у 100% випадків. Тому, на наш погляд, розробки у цьому напрямку є достатньо перспективними [6].

Аналізуючи дані клінічних досліджень щодо тактики лікування проблемного ендометрія із застосуванням МСК, накопичені вже на сьогодні, слід наголосити, що поки вони є обмеженими за критерієм вибірки, характеризуються відсутністю уніфікованого протоколу відбору для культивування, мають розбіжності у характеристиках [7]. Тим не менше використання клітинної та безклітинної (на основі ПВ) терапії неплідності має відносні переваги, й одним із головних завдань для дослідників на найближчу перспективу є, у тому числі, визначення оптимального способу доставки МСК-трансплантатів у матку людини.

Література

1. Kasius A., Smit J., Torrance H., Eijkemans M., Mol B. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. Update (2014) 20(4):530-41. doi: 10.1093/humupd/dmu011.
2. Marchante M., Buigues A., Ramirez-Martín N., Martine J., Pellicer N. et al. Single intraovarian dose of stem cell- and platelet-secreted factors mitigates age-related ovarian infertility in a murine model. Am J. Obstet. Gynecol. (2023); 228(5):561. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.018.
3. Harrell C., Jovicic N., Djonov V., Volarevic V. Therapeutic use of mesenchymal stem cell-derived exosomes: from basic science to clinics. Pharmaceutics (2020) 12(5):1-17. doi: 10.3390/pharmaceutics12050474.
4. Spaggiari G., Capobianco A., Becchetti S., Mingari M., Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. Blood (2006) 107(4):1484-90. doi: 10.1182/blood-2005-07-2775.
5. Wang G., Ce R., Jiang J. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on repair and receptivity of damaged endometrium in rats. J Obstet Gynaecol Res (2021) 47(9):3223-31.
6. Sanz-Nogués C., O'Brien T. Current good manufacturing practice considerations for mesenchymal stromal cells as therapeutic agents. Biomaterials Biosystems (2021) 2:100018. doi: 10.1016/j.bbioso.2021.100018.
7. Xin L., Lin X., Pan Y., Zheng X., Shi L. et al. A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility. Acta Biomaterialia (2019) 92:1600-71. doi: 10.1016/j.actbio.2019.05.012.

«Простагландиновий шторм» при дисменореї: нові опції терапевтичного впливу



О.Г. Яшина

Дисменорея є поширеним гінекологічним розладом, що суттєво впливає на якість життя жінок репродуктивного віку. Ключову роль у патогенезі цього стану відіграє активність простагландинів, яку можна назвати простагландиновим штормом (ПШ). Вона і призводить до інтенсивних скорочень міометрія та вираженого больового синдрому (БС). Враховуючи, що механізм ПШ тісно пов'язаний з активністю циклооксигеназ (ЦОГ), сучасні підходи до його корекції фокусуються на застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), які пригнічують активність ЦОГ. Більшість НПЗП інгібують обидві ізоформи ПГ, але в основі протизапальної та анальгетичної активності лежить блокада ЦОГ-2, тоді як пригнічення ЦОГ-1 може призводити до розвитку побічних реакцій, принаймні з боку шлунково-кишкового тракту. Це визначає переваги селективних інгібіторів ЦОГ-2, одним з представників яких є німесил. У рамках майстер-класу «Аномальні маткові кровотечі у жінок різних вікових груп. Методи діагностики та лікування генітального ендометріозу» лікар гінеколог-ендокринолог вищої категорії (клініка «Медіком», клініка «Інститут планування сім'ї»), кандидат медичних наук Олена Григорівна Яшина представила доповідь, у якій висвітлила роль німесуліду в корекції ПШ у пацієнок із дисменореєю.

Ключові слова: дисменорея, простагландиновий шторм, больовий синдром, циклооксигеназа, менструальний цикл, ендометріоз, хронічний тазовий біль, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід.

Дисменорея є поширеним гінекологічним розладом, що вражає значну частину жінок репродуктивного віку, суттєво знижуючи якість їхнього життя та працездатність. Ключову роль у патогенезі дисменореї відіграє надмірна продукція простагландинів, що призводить до феномену, який ми і назвали «простагландиновий шторм». Цей процес характеризується посиленням скорочувальної активності міометрія, вазоконстрикцією судин матки та підвищенням чутливості нервових закінчень до больових стимулів.

Передумовами для розвитку первинної дисменореї є:

- неповноцінність перекисного окиснення ліпідів та надмірна кількість простагландинів;
- недостатність прогестагенової регуляції другої фази менструального циклу;
- знижений рівень ендогенних опіатів (ендорфінів, енкефалінів);
- порушення в активності тканинних протеолітичних ферментів ендометрія;
- гіпертонус матки;
- гіперантефлексія матки;
- порушення активності естрогенів.

Гормональна регуляція є ключовим фактором у формуванні та модуляції БС при дисменореї. Саме естрадіол, основний естроген, відіграє подвійну роль у цьому процесі: з одного боку, стимулює проліферацію ендометрія та підвищує експресію рецепторів окситоцину в міометрії, що посилює чутливість матки до скоротливих стимулів; з іншого боку – індукує продукцію прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, посилюють синтез простагландинів і підвищують сенситизацію больових рецепторів. Прогестерон, на протигагу естрадіолу, виявляє імуномодулюючий ефект, пригнічуючи синтез простагландинів. Відповідно, циклічні зміни рівнів цих гормонів протягом менструального циклу безпосередньо впливають на розвиток дисменореї (Straub R.H., 2007).

Згідно із сучасними даними, порушення менструального циклу (ПМЦ) спостерігаються у значній кількості жінок, особливо на фоні хронічного стресу. За останніми даними, до 70% гінекологічних пацієнок мають ПМЦ (Льовкіна О.Л., 2023). Окрім того, спостерігається тенденція до раннього виснаження гормональної активності, що розвиває межу між репродуктивним віком і перименопаузальними порушеннями. Хронічний тазовий біль (ХТБ) є частим проявом гінекологічних захворювань (до 73% випадків). Він може проявлятися як постійний дискомфорт у нижніх відділах живота, пахових ділянках, попереку, що посилюється в певні дні менструального циклу. Дисменорея, або болісна менструація, є однією з форм ХТБ (Григоренко А.П., 2015). Важливо відзначити соціально-економічний аспект проблеми. За даними досліджень у США, де дисменорея вражає до 50% жінок, цей розлад призводить до втрати близько 600 млн робочих годин щороку, що еквівалентно збиткам у 2 млрд доларів (Dawood M.Y., 1994).

Клінічні прояви дисменореї включають загальну слабкість, порушення сну, зниження працездатності, біль різної інтенсивності та локалізації (Григоренко А.П., 2015). У 40% пацієнок спостерігається головний біль, у 60% – біль у попереку, майже 100% хворих скаржаться на біль унизу живота. БС часто призводить до соціальної дезадаптації та психоемоційних порушень, що, у свою чергу, посилює больові відчуття, формуючи замкнене коло.

Стрес відіграє значну роль у патогенезі дисменореї. Підвищення рівня кортизолу та пролактину впливає на

центральні механізми регуляції, знижуючи рівні лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів і зменшуючи стероїдогенез. Глюкокортикоїди активують периферичне вивільнення ліпідів і стимулюють продукцію простагландинів (Ху К., 2016). Підвищення рівнів кортизолу й пролактину призводить до зростання тривожності та депресивних станів (Татарчук Т.Ф., 2016).

Роль простагландинів у патогенезі дисменореї та ендометріозу

Простагландини відіграють ключову роль у патогенезі дисменореї та ендометріозу. Вони поділяються на дві основні ізоформні групи: ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Yui K., 2015). ЦОГ-1 постійно експресується в тканинах і бере участь у регуляції клітинного гомеостазу. ЦОГ-2 активується фізичними, хімічними та біологічними факторами, запускаючи додатковий цикл вироблення прозапальних простагландинів. Важливо відзначити, що потужним стимулятором експресії ЦОГ-2 є естрадіол. Крім того, під час лютеїнової фази менструального циклу міометрій додатково виділяє простагландини, що є потужним стимулятором скорочувальної активності. Це призводить до накопичення біологічно активних речовин у позаклітинному просторі, до подразнення нервових закінчень і, як наслідок, до посилення БС.

Ендометріоз є одним із найпоширеніших гінекологічних захворювань у світі, що вражає близько 190 млн жінок. Його діагностика часто ускладнена, і в багатьох країнах рівень виявлення залишається низьким. Приблизно кожна десята жінка репродуктивного віку страждає на це захворювання. Важливо зазначити, що ендометріоз може бути виявлений у жінок не тільки в репродуктивному віці, а й у підлітковому та навіть у менопаузі (Streuli I., 2017; Voichuk A., 2023).

Сучасні настанови, зокрема Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (ESHRE), наголошують на важливості міждисциплінарного підходу до лікування БС у пацієнок з ендометріозом (Dunselman G.A.J., 2014; ESHRE, 2022). Згідно з цими рекомендаціями, больовий компонент захворювання є надзвичайно поширеним: дисменорея спостерігається у 62% пацієнок, диспареунія – у 55%, ХТБ – у 60%.

ХТБ визначається як наявність болю в тазовій ділянці, пов'язаного з менструацією, тривалістю понад 6 місяців. Він може бути зумовлений підвищенням вироблення цитокінів, прямим і непрямим впливом активної кровотечі з ендометріюїдних імплантатів, а також проростанням ендометріальної тканини в нерви тазового дна (Bloski T., 2008; Howard F.M., 2009; ASRM, 2014; NICE, 2017). Важливо зазначити, що інтенсивність БС не завжди корелює зі стадією ендометріозу. Приблизно 70% жінок повідомляють про диспареунію, що негативно впливає не лише на самопочуття, а й на статеві відносини та репродуктивні плани (De Graff A.A., 2016; Norinho P., 2020).

Сучасні протоколи лікування ендометріозу передбачають ретельний підбір індивідуалізованої гормональної терапії (ESHRE, 2022). Він складається з гестагеної корекції, розглядає можливість застосування комбінованих оральних контрацептивів, агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону тощо.

Як на етапі діагностики, так і при призначенні терапії важливо включати до неї НПЗП, які відіграють ключову роль у пригніченні запального процесу та реалізації анальгетичних й антипіретичних властивостей. Їхня фармакологічна активність забезпечує пригнічення синтезу простагландинів і лейкотрієнів.

Індивідуалізований підхід до застосування НПЗП у гінекологічній практиці НПЗП відіграють важливу роль у лікуванні БС у гінекологічній практиці. Відповідно до сучасних гайдлайнів, застосування НПЗП рекомендовано при лікуванні різних форм ендометріозу, аденоміозу та синдрому ХТБ, який супроводжує ретроцервікальний ендометріоз. Включення цих препаратів до терапевтичних схем дозволяє ефективно контролювати БС і покращувати якість життя пацієнок із гінекологічними захворюваннями, асоційованими з хронічним болем.

Механізм дії НПЗП ґрунтується на блокуванні ЦОГ, що перешкоджає розвитку запального процесу та сприяє зниженню інтенсивності БС (Onaka Y., 2015). НПЗП мають два основні механізми дії: периферичний, який забезпечує зменшення активності ЦОГ-1, що бере участь у метаболізмі арахідонової кислоти, та центральний, який впливає на пригнічення центральних механізмів регуляції болю та блокаду синтезу прозапальних факторів.

Ефективність застосування НПЗП особливо висока в перші 48-72 год від початку менструації. Вони здатні значно зменшувати об'єм крововтрати, полегшувати БС і покращувати самопочуття жінки. Сучасні рекомендації наголошують, що більшість НПЗП інгібують обидві ізоформи ЦОГ, але основа їх протизапальної та анальгетичної активності полягає у блокуванні ЦОГ-2. Пригнічення ЦОГ-1 може призводити до розвитку побічних реакцій, особливо з боку шлунково-кишкового тракту.

Особливу увагу слід приділяти селективності НПЗП. Одним із представників селективних інгібіторів ЦОГ-2 є німесулід (в Україні оригінальний німесулід представлений препаратом Німесил®), який має широкий спектр застосування: він може призначатися пацієнтам віком від 12 років, ефективний у літніх людей та осіб із порушеннями функції нирок.

Німесил® випускається у формі саше з приємним смаком, що полегшує його прийом. Тривалість курсу лікування може становити до 15 днів за необхідності.

Ефективність німесуліду підтверджена клінічними дослідженнями. Зокрема, показано, що через 120-140 хв після прийому препарату спостерігається зменшення індексу пульсації маткових артерій, що свідчить про ефективне купірування БС при дисменореї (Pirhonen J., 1995). Крім того, безпечність німесуліду щодо шлунково-кишкового тракту була підтверджена масштабним ретроспективним дослідженням, яке включало аналіз 3,5 млн рецептів, написаних близько 600 тис. пацієнтів (Castellsague J., 2013).

Індивідуалізований підхід до застосування НПЗП, зокрема селективного інгібітора ЦОГ-2 німесуліду (Німесил®), є важливим аспектом сучасної гінекологічної практики, що дозволяє ефективно контролювати БС та запальні процеси, а отже, покращувати якість життя пацієнок із широким спектром гінекологічної патології.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Ефективний менеджмент акне у різних вікових групах

Ключові аспекти рекомендацій AAD 2024 року



Акне є одним із найбільш поширених дерматологічних захворювань, що зустрічається в усіх вікових групах і має значний вплив на якість життя пацієнтів. Попри те що акне часто асоціюється з підлітковим віком, це захворювання також зустрічається в дорослих і дітей. Наявність акне може призводити до психологічних проблем, таких як зниження самооцінки, депресія та соціальна ізоляція. Тому ефективний менеджмент пацієнтів з акне є важливим завданням для дерматологів та інших спеціалістів охорони здоров'я.

У 2024 році Американська академія дерматології (American Academy of Dermatology, AAD) представила оновлені рекомендації з лікування акне, які мають на меті надати науково обґрунтовані настанови щодо ефективного менеджменту акне в дорослих, підлітків і дітей віком від 9 років. Цей документ є оновленою версією рекомендацій AAD 2016 року, заснованою на останніх даних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів менеджменту пацієнтів з акне. Наставови зосереджені на доступних методах лікування, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) і широко застосовуваних у США.

Ключові слова: акне, дерматологічні захворювання, Американська академія дерматології, рекомендації.

Вугровий висип, або акне, є поширеним дерматологічним захворюванням, яке у 2010 році вразило 9,4% світової популяції, що робить його восьмим за поширеністю захворюванням у світі [9]. Зустрічається переважно в підлітковому віці, уражаючи приблизно 85% осіб цієї вікової групи, проте може виникати в більшості вікових категорій і персистувати в дорослому віці [10].

Акне має значний вплив на емоційне та соціальне функціонування, міжособистісні стосунки, дозвілля, повсякденну активність, сон, навчання і професійну діяльність [13, 14]. За ступенем впливу на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, акне можна порівняти з такими хронічними захворюваннями, як бронхіальна астма, псоріаз та артрит [15, 16]. Наявність акне асоціюється з підвищеним ризиком стигматизації, булінгу, розвитку депресії, тривожних розладів, зниження самооцінки й виникнення суїцидальних думок [17-20].

Багатофакторний патогенез акне включає гіперкератинізацію фолікулів, мікробну колонізацію *Cutibacterium acnes*, вироблення себуму, складні запальні механізми, що включають як вроджені, так і набутий імунітет, нейроендокринні механізми, а також генетичні та негенетичні фактори. Фактори ризику розвитку акне включають сімейний анамнез акне та жирний тип шкіри [21].

Оцінка і класифікація акне

Численні системи клінічної оцінки та класифікації акне використовуються в наукових дослідженнях і клінічних умовах для оцінки загальної тяжкості захворювання, кількості та морфології вогнищ ураження, уражених анатомічних ділянок і пов'язаних із ними вторинних змін, таких як диспигментація та рубцювання. Послідовне використання системи градації та класифікації акне може допомогти в прийнятті терапевтичних рішень та оцінці відповіді на лікування у клінічній практиці [22]. Доступні системи градації включають Глобальну оцінку дослідника (Investigator Global Assessment, IGA), переглянуту систему градації акне Лідса (Leeds revised acne grading system), Глобальну систему градації акне (Global Acne Grading System), Глобальну шкалу тяжкості акне (Global Acne Severity Scale) та Комплексну шкалу тяжкості акне (Comprehensive Acne Severity Scale) [23-29]. Хоча у клінічних умовах не існує загальноприйнятої системи класифікації акне, у США найчастіше використовується шкала IGA [30], яка демонструє хорошу узгодженість між оцінками лікарів і пацієнтів. Крім того, ця шкала використовувалася в багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) для

КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

- **Настійні рекомендації включають місцеве застосування бензоїлу пероксиду, ретиноїдів і/або антибіотиків, а також їх комбінацій у фіксованих дозах і пероральне застосування доксицикліну. Пероральний ізотретиноїн настійно рекомендований при тяжких формах акне, що спричиняють психосоціальний тягар або рубцювання шкіри, а також при формах акне, резистентних до стандартної терапії пероральними або місцевими засобами.**
- **Умовні рекомендації надаються щодо місцевого застосування класкотерону, саліцилової та азелаїнової кислот, а також перорального застосування міноцикліну, сарецикліну, комбінованих оральних контрацептивів і спіронолактону.**
- **У якості належної клінічної практики рекомендовано використання місцевої терапії з поєднанням декількох механізмів дії, обмеження системного застосування антибіотиків, комбінування системних антибіотиків із бензоїлу пероксидом та іншими місцевими препаратами, а також допоміжні інтралезіональні ін'єкції кортикостероїдів.**

лікування акне і була запропонована як цілісна основа для створення ідеальної системи класифікації акне [32].

Тяжкість акне також можна оцінити за допомогою цифрової фотографії, яка все частіше використовується в клінічній практиці та дослідженнях, а також флуоресцентної фотографії, фотографії в поляризованому світлі, відеоімітоскопії та мультиспектральних методів візуалізації [35]. Окрім ознак і симптомів основні показники результатів лікування акне мають також включати такі сфери, як задоволеність зовнішнім виглядом, розмір шрамів/темних плям, задоволеність отриманим лікуванням, довготривалий контроль акне, побічні ефекти та якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Показники якості життя при акне дають більш повне й цілісне уявлення про вплив захворювання на життя пацієнтів і можуть не дуже добре корелювати з клінічним ступенем тяжкості акне [36].

Мікробіологічна та ендокринна діагностика

C. acnes (раніше *Propionibacterium acnes*) – грампозитивна анаеробна паличка, яка в першу чергу бере участь у патогенезі акне, причому деякі штами можуть бути патогенними, тоді як інші є супутніми в мікріомі шкіри [39, 40]. *C. acnes* має специфічні вимоги до посіву, які перешкоджають росту в звичайних бактеріальних культурах. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* та *Malassezia* також були ідентифіковані у вогнищах ураження акне, хоча причинно-наслідкові зв'язки між ними ще належить довести [41-45].

Хоча деякі види *C. acnes* розвинули стійкість до антибіотиків [46, 47], а певні штами більш тісно пов'язані з акне, рутинне мікробіологічне тестування та/або тестування на чутливість до антибіотиків не показане у пацієнтів з акне, оскільки це не впливає на лікування. У пацієнтів з однорідними

пустулами та вузликами в періорбітальних ділянках, особливо на фоні тривалого лікування тетрацикліном, може бути корисним посів із вогнища ураження для діагностики грамнегативного фолікуліту. Мікробіологічне дослідження також може бути розглянуте у пацієнтів із мономорфними папулами і пустулами для діагностики фолікуліту.

Андрогени, такі як тестостерон і дегідроепіандростерон-сульфат, відіграють ключову роль у патогенезі акне, проте зв'язок між тяжкістю акне і рівнем андрогенів залишається недослідженим [48, 49].

Рутинне ендокринологічне обстеження не показане у більшості пацієнтів з акне. Пацієнти з акне та клінічними ознаками або симптомами гіперандрогенії, такими як гірсутизм, олігоменорея або аменорея, андрогенна алопеція, безпліддя, полікістоз яєчників, кліторомегалія та аліментарне ожиріння, можуть потребувати подальшого ендокринного тестування на гіперандрогенію. Синдром полікістозних яєчників є поширеною причиною гіперандрогенії, що характеризується овуляторною дисфункцією або полікістозом яєчників при ультразвуковому дослідженні. Можна розглянути можливість проведення тестів на загальний і/або вільний тестостерон у сироватці крові, дегідроепіандростеронсульфат, андростендіон, лютеїнізуючий і фолікулолістимулюючий гормони [50-54]. У жінок із гіперандрогенією може бути показаний скринінг на некласичну вроджену гіперплазію надниркових залоз, спричинену дефіцитом 21-гідроксилази, за рівнем 17-гідроксипрогестерону [50]. Показники сироваткового гормону росту, інсуліноподібного фактора росту, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, індексу вільних андрогенів, ліпідної панелі, інсуліну, пролактину, естрогену і прогестерону також можуть мати відхилення від норми в деяких пацієнтів із тяжким акне [51-57]. Пацієнти з відхиленнями в ендокринних аналізах або ті, у кого є

постійне занепокоєння щодо основного ендокринного розладу, мають бути обстежені ендокринологом.

Менеджмент акне

Доступні варіанти лікування акне включають місцеву терапію (за/без рецепта), системні антибіотики, гормональні препарати, пероральний ізотретиноїн, фізичні методи, комплементарну та альтернативну медицину, а також дієтичні та екологічні втручання. Враховуючи різноманітність варіантів лікування акне, важливим є спільне прийняття рішень для індивідуалізації терапії на основі її потенційних переваг і ризиків, тяжкості, ступеня та регіону ураження акне, вартості лікування, уподобань пацієнта та інших факторів (рисунок).

Топічна терапія

Топічна терапія є основою лікування акне: вона може застосовуватися для початкового лікування та контролю акне як монотерапія (за винятком місцевих антибіотиків) або в комбінації з іншими топічними чи пероральними засобами. Найпоширеніші засоби місцевої терапії включають місцеві ретиноїди, бензоїлу пероксид (БП), антибіотики, класкотерон, саліцилову та азелаїнову кислоти. При лікуванні акне за допомогою топічних препаратів рекомендовано застосовувати мультимодальну терапію, що поєднує декілька механізмів дії, для оптимізації ефективності та зниження ризику розвитку антибіотикорезистентності.

Топічні ретиноїди

Топічні ретиноїди, похідні вітаміну А, є фундаментальним компонентом терапії акне завдяки їх комедонолітичній і протизапальній активності, здатності покращувати диспигментацію та підтримувати ремісію захворювання. Чотири типи місцевих ретиноїдів, включаючи місцевий третиноїн [58], адапален [59], таза-ротен [60, 61] і трифаротен [62], схвалені FDA для лікування акне у США. Кожен ретиноїд зв'язується з різним набором рецепторів ретиноевої кислоти і має помірні відмінності в активності, переносимості та ефективності. **AAD рекомендує топічні ретиноїди для лікування акне** на основі доказів помірного рівня достовірності, отриманих у 20 дослідженнях [59, 62-64, 71-81, 153-155].

Наявні дані порівняльної ефективності не свідчать про перевагу одного топічного ретиноїду над іншим, оскільки ефективність і переносимість відрізняються залежно від конкретної концентрації та форми випуску [153, 156-159].

Застосування топічних ретиноїдів може бути обмежене розвитком побічних ефектів, включаючи відчуття печіння, сухості, еритему, лущення, відшарування та біль. Частота побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, що призвели до його припинення через 12 тижнів, була низькою (1,4%) у трьох РКД [63, 80, 155]. Подразнення може бути особливо поширеним при високих концентраціях препарату, ці симптоми можна зменшити, наприклад, зміною частоти використання та одночасним застосуванням пом'якшувальних засобів [160-163]. Деякі препарати третиноїну слід наносити ввечері через його фотолабільність і не слід наносити разом із БП, щоб уникнути окислення та інактивації; місцеві препарати третиноїну у формі мікросфер, адапален

і тазаротен не мають подібних обмежень. Топічні ретиноїди також можуть викликати фоточутливість; одночасне щоденне використання сонцезахисного крему може зменшити ризик сонячних опіків. Адапален 0,1% гель доступний без рецепта, тоді як інші місцеві ретиноїди відпускаються лише за рецептом.

Бензоїлу пероксид

БП є безрецептурним місцевим антимікробним засобом, який вивільняє вільні кисневі радикали і має помірну комедонолітичну активність [164, 165]. Завдяки своїм антибактеріальним і протизапальним властивостям широко використовується в терапії акне, особливо в комбінації з іншими місцевими засобами. **AAD рекомендує БП для лікування акне** на основі доказів помірної достовірності, отриманих у восьми дослідженнях [63-70].

Топічні антибіотики

Топічні антибіотики (включаючи еритроміцин, кліндаміцин, міноциклін і дапсон) лікують акне завдяки антибактеріальній і протизапальній дії [168]. **AAD рекомендує топічні антибіотики для лікування акне** на основі доказів помірної достовірності, отриманих у 14 дослідженнях [66-71, 79, 84-91].

Топічні комбінації з фіксованою дозою

Топічні комбінації БП, ретиноїдів або антибіотиків у фіксованих дозах спрощують режим застосування препаратів і підвищують комплаєнс. Такі комбіновані засоби дозволяють одночасно впливати на кілька патогенетичних ланок акне та потенціюють ефективність лікування [171]. **AAD рекомендує фіксовані топічні комбінації БП і топічного ретиноїду,**

БП і топічного антибіотика та топічного ретиноїду і топічного антибіотика для лікування акне на основі доказів помірної достовірності із семи [63, 64, 99, 109-112], дев'яти [66, 68, 69, 99-104] та трьох [71, 79, 99] РКД відповідно.

Класкотерон

Класкотерон – місцевий антиандроген, який безпосередньо зв'язується з андрогенними рецепторами та пригнічує андрогенопосередкований синтез ліпідів і прозапальних цитокинів у себоцитах. Завдяки своїй здатності модулювати вплив андрогенів на шкіру класкотерон є ефективним засобом для лікування акне, особливо у пацієнтів із гіперандрогенними станами [172]. **AAD умовно рекомендує класкотерон для лікування акне.**

Саліцилова кислота

Саліцилова кислота – безрецептурний місцевий комедонолітичний засіб, який застосовується в концентраціях 0,5-2%. Сприяє злущуванню епітелію та відкриттю вивідних проток сальних залоз, що запобігає утворенню комедонів і призводить до регресу висипань. **AAD умовно рекомендує саліцилову кислоту для лікування акне** на основі доказів помірної достовірності одного РКД, що показали на 25% менше запальних уражень, на 11% менше відкритих комедонів і відсутність різниці в закритих комедонах при застосуванні 0,5% саліцилової кислоти [95].

Азелаїнова кислота

Азелаїнова кислота є місцевим засобом з комедонолітичною, антибактеріальною

та протизапальною активністю. Завдяки своїй освітлюючій дії на постзапальну гіперпигментацію азелаїнова кислота може бути особливо корисною у пацієнтів із чутливою шкірою або темним фототипом. Крім того, вона добре переноситься та має сприятливий профіль безпеки [96, 97, 173]. **AAD умовно рекомендує топічне застосування азелаїнової кислоти для лікування акне** на основі доказів помірної достовірності з трьох РКД [96-98].

Системна терапія

Системна антибіотикотерапія широко використовується для лікування акне, як правило, середнього та важкого ступенів. Зазвичай рекомендовані до застосування пероральні антибіотики класу тетрацикліну, включаючи доксициклін, міноциклін і сарециклін, оскільки вони проявляють антибіотичні властивості, зв'язуючи 16S-рибосомальну РНК 30S-субодиниці бактеріальної рибосоми для пригнічення синтезу білка, а також протизапальні властивості, пригнічуючи хемотаксис нейтрофілів і матриксні металопротеїнази та знижуючи рівень запальних цитокинів [176]. **Слід зазначити, що антибіотики класу тетрацикліну протипоказані під час вагітності, лактації та в дитячому віці <9 років у період розвитку зубів, оскільки повторний вплив може спричинити гіпоплазію або зміну кольору емалі постійних зубів.**

Обмеження використання системних антибіотиків, коли це можливо, рекомендоване як належна практика, щоб зменшити розвиток антибіотикорезистентності та інших антибіотик-асоційованих ускладнень. У 2021 році дерматологи призначили більше пероральних антибіотиків на одного лікаря, ніж представники всіх інших спеціальностей, причому більшість антибіотиків використовували для лікування акне [177, 178]. Окрім занепокоєння щодо антибіотикорезистентності вживання пероральних антибіотиків класу тетрацикліну було пов'язане із запальними захворюваннями кишечника [114], фарингітом [179], інфекцією, спричиненою *S. aureus* [180, 181], і вульвовагінітом, викликаним грибом роду *Candida*. Амбулаторне управління антибіотиками сприяє належному використанню цих препаратів, при якому пацієнти отримують потрібну дозу потрібного антибіотика в потрібний час курсом необхідної тривалості.

Центри з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендують, щоб амбулаторні програми раціонального використання антибіотиків включали:

- зобов'язання щодо оптимізації призначення антибіотиків і безпеки пацієнтів;
- заходи з впровадження політики або практики раціонального використання антибіотиків;
- відстеження практики призначення антибіотиків за допомогою зворотного зв'язку від лікарів або самооцінки;
- доступ до освітніх ресурсів та експертних знань [182].

При лікуванні акне системними антибіотиками AAD рекомендує супутнє застосування БП та інших засобів топічної терапії як належної практики для зменшення ризику розвитку антибіотикорезистентності та обмеження тривалості системного впливу антибіотиків. Пероральні антибіотики не слід застосовувати як монотерапію для лікування акне. Застосування системних антибіотиків також слід обмежити до якомога коротшої тривалості, зазвичай не більше 3-4 міс, як зазначено в міжнародних рекомендаціях [3, 183, 184]. У пацієнтів, які мають неадекватну відповідь або протипоказання до неантибіотикотерапії і можуть потребувати більш тривалих курсів системних антибіотиків, послідовне

спостереження та переоцінка мають обмежити застосування системних антибіотиків до якомога коротшої тривалості і підтримувати кінцеві точки лікування за допомогою паралельної місцевої терапії під час і після лікування системними антибіотиками [185-189].

Доксициклін

Доксициклін є антибіотиком широкого спектра дії з групи тетрациклінів, який широко застосовується для системної терапії акне. Механізм дії доксицикліну полягає в інгібуванні синтезу білка в бактеріальних клітинах шляхом зв'язування з 30S-субодиницею рибосоми, що призводить до бактеріостатичного ефекту. Крім того, доксициклін має протизапальні властивості, які реалізуються через пригнічення активності матриксних металопротеїназ, зниження продукції прозапальних цитокинів та модуляцію функції нейтрофілів. **AAD умовно рекомендує доксициклін для лікування акне** на основі доказів помірної достовірності, отриманих із п'яти досліджень [114-118].

Відміна лікування через побічні ефекти була більш поширеною при застосуванні доксицикліну порівняно з плацебо в трьох дослідженнях (1,3% проти 0,3%; коефіцієнт ризику [КР] 2,25 [0,38; 13,21]) [115-117]. Доксициклін може спричинити шлунково-кишкові розлади (15,7% проти 5,9%; КР 2,56 [1,05; 6,25]) [115-117], включаючи нудоту, блювання і діарею; езофагіт, фототоксичність і рідко – внутрішньочерепну гіпертензію. Прийом доксицикліну з їжею та достатньою кількістю рідини у вертикальному положенні може зменшити побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту.

Низькі дози доксицикліну (20 мг двічі на день або 40 мг пролонгованої дії на день) продемонстрували ефективність у пацієнтів із помірним запальним акне [115], але залишається недостатньо доказів для безпосереднього порівняння ефекту перорального доксицикліну в різних дозах [190].

Міноциклін

Міноциклін є напівсинтетичним антибіотиком тетрациклінового ряду, який часто застосовується для системної терапії акне. Міноциклін проявляє бактеріостатичну дію шляхом інгібування синтезу білка в бактеріальних клітинах, зв'язуючись із 30S-субодиницею рибосоми. Крім того, міноциклін має протизапальні властивості, які опосередковуються пригніченням активності матриксних металопротеїназ, зниженням продукції прозапальних цитокинів і модуляцією функції нейтрофілів. **AAD умовно рекомендує міноциклін для лікування акне** на основі доказів помірної достовірності, отриманих у п'яти дослідженнях, а також на основі обговорень робочої групи щодо рідкісних потенційних побічних ефектів лікування [114, 119-122].

Сарециклін

Сарециклін – новий антибіотик класу тетрациклінів, розроблений спеціально для лікування акне. Є похідним міноцикліну з модифікованою структурою, що забезпечує вищу ліпофільність і покращене проникнення в сальні залози [11]. Механізм дії сарецикліну полягає в інгібуванні синтезу білка в бактеріальних клітинах шляхом зв'язування із 30S-субодиницею рибосоми, що призводить до бактеріостатичного ефекту. **AAD умовно рекомендує сарециклін для лікування акне** на основі достовірних даних трьох досліджень, а також доступності й вартості лікування [123-125].

Сарециклін є антибіотиком вузького спектра дії класу тетрациклінів, і, порівняно з препаратом порівняння, через 12 тижнів більша

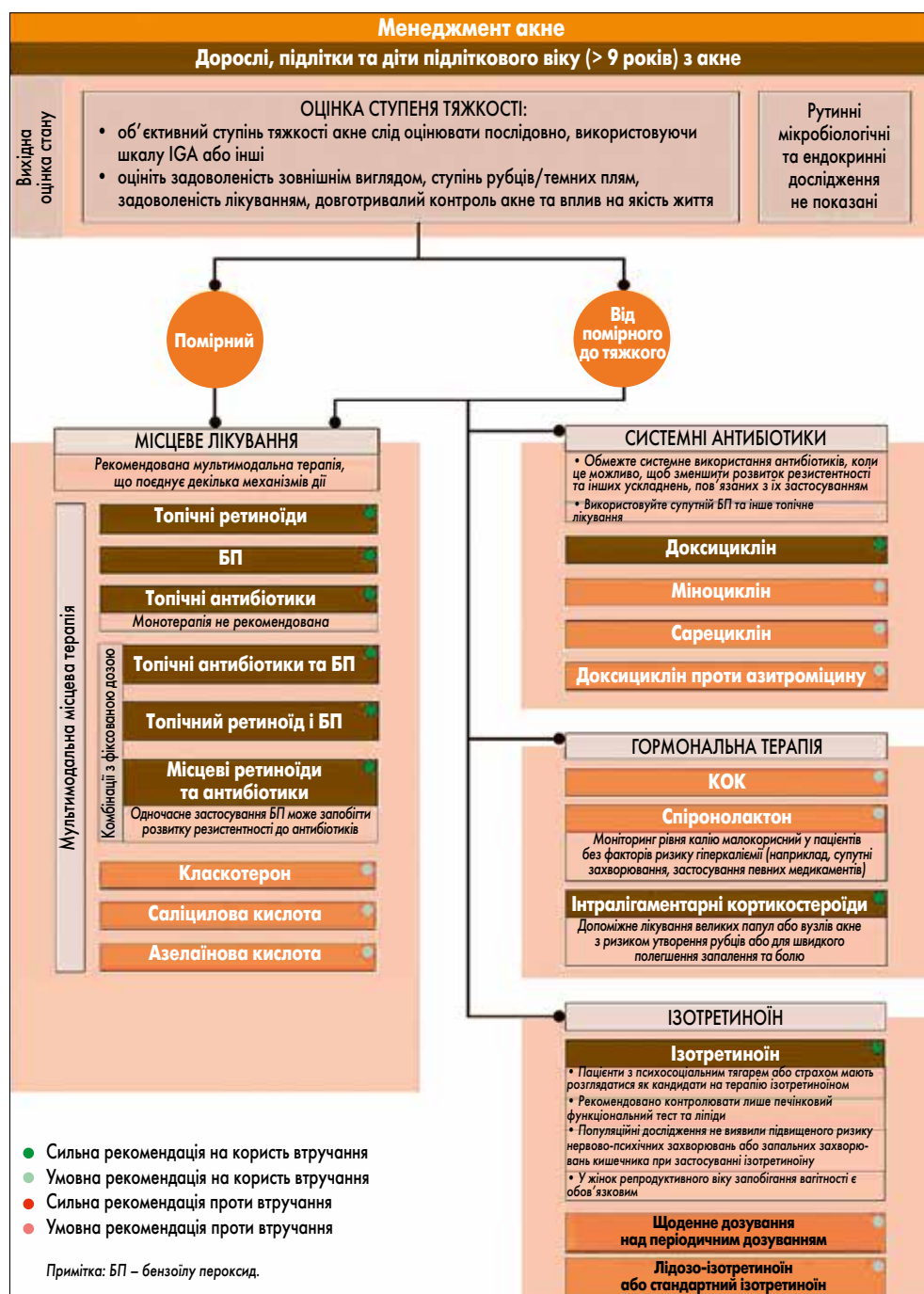


Рис. Менеджмент акне у дорослих, підлітків і дітей віком >9 років

Продовження на стор. 16.

Ефективний менеджмент акне у різних вікових групах

Ключові аспекти рекомендацій AAD 2024 року

Продовження. Початок на стор. 14.

частка пацієнтів, які отримували сарециклін, досягли успіху в лікуванні IGA у двох РКД (22,3% проти 13,0%; КР 1,73 [1,23; 2,44]) [123-125].

Сарециклін дозується за масою тіла 1,5 мг/кг і, як правило, добре переноситься, має низький рівень побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, фотосенсибілізації та кандидозних інфекцій. Незважаючи на високу впевненість у перевазі користі над ризиками, що ґрунтується на даних клінічних досліджень, робоча група проголосувала за умовну рекомендацію через занепокоєння щодо високої поточної вартості лікування сарецикліном, що може вплинути на рівний доступ до лікування акне. Ця умовна рекомендація може бути переглянута в майбутньому в разі зміни вартості та доступності лікування.

Гормональна терапія

Комбіновані оральні контрацептиви

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) містять комбінації естрогену і прогестину. КОК запобігають овуляції та вагітності шляхом пригнічення гонадотропін-рилізінг-гормону, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів. КОК лікують акне завдяки своїм загальним антиандрогенним властивостям, які зменшують вироблення андрогенів яєчниками, підвищують рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і зменшують кількість вільного тестостерону, який в іншому випадку міг би активувати андрогенний рецептор. КОК знижують активність 5 α -редуктази і блокують андрогенний рецептор [192-195].

Етинілестрадіол (ЕЕ) є найпоширенішим естрогенним компонентом КОК, добова доза якого зазвичай становить 10-50 мкг. Прогестини, синтезовані аналоги прогестерону, історично класифікуються за поколіннями. Прогестини I, II і III поколінь походять від тестостерону і мають андрогенний потенціал, якщо застосовуються окремо. Прикладами пероральних прогестинів I покоління є норетиндрон та етинодіолу діацетат, II – левоноргестрел і норгестрел, III – норгестимат і дезогестрел, які вважаються менш андрогенними, ніж представники попередніх поколінь. КОК, що містять лише прогестин, внутрішньом'язові ін'єкції, внутрішньомат-

ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ АКНЕ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ЛАКТАЦІЇ

• Місцева терапія

Оновлені рекомендації акцентують увагу на безпеці місцевої терапії акне у вагітних. Згідно з настановами, ризик негативного впливу на плід при застосуванні азелаїнової кислоти, бензоїлу пероксиду, еритроміцину та кліндаміцину вважається низьким через обмежену системну абсорбцію [174, 175]. Саліцилова кислота може використовуватися під час вагітності на обмежених ділянках шкіри, проте її застосування на великих площах не рекомендоване [174]. Безпечність місцевого застосування дапсону і класктерону під час вагітності та лактації не встановлена. Тазаротен протипоказаний вагітним на основі досліджень на тваринах та потенціалу системної абсорбції. Незважаючи на те що причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням місцевих ретиноїдів та вродженими вадами розвитку не доведено, під час вагітності рекомендовано віддавати перевагу альтернативним засобам. Місцеве застосування міноцикліну не рекомендоване під час вагітності та лактації.

• Системна антибіотикотерапія

Рекомендації підтверджують ефективність системних антибіотиків для лікування акне середнього та тяжкого ступеня. Пероральні антибіотики тетрациклінового ряду (доксикалін, міноциклін, сарециклін) розглядаються як препарати вибору. Механізм їх дії включає пригнічення синтезу білка в бактеріальних клітинах та протизапальні ефекти [176]. Важливо зазначити, що ці антибіотики протипоказані під час вагітності, лактації та дітям до 9 років через ризик ускладнень. У вагітних та пацієнтів із непереносимістю тетрациклінів рекомендації 2016 року розглядають можливість обмеженого застосування еритроміцину, азитроміцину або триметоприму/сульфаметоксазолу.

• Гормональна терапія

КОК розглядаються як ефективний метод лікування акне у жінок. Рекомендації наголошують на антиандрогенних властивостях КОК, які зменшують вироблення андрогенів яєчниками, підвищують рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і знижують активність 5 α -редуктази [192-195].

Перед призначенням КОК настанови рекомендують ретельний збір анамнезу та вимірювання артеріального тиску [206]. Наголошується на важливості виключення вагітності перед початком терапії [207]. Рекомендації також містять вказівки щодо розширення доступу до КОК за допомогою інструментів самостійного скринінгу пацієнток [208]. Обговорення потенційних переваг і ризиків КОК має враховувати показання до їх призначення: для контрацепції чи виключно для лікування акне [209].

кові спіралі або підшкірні імплантати можуть погіршити перебіг акне [196, 197]. До прогестинів IV покоління належать дроспіренон і діенгест. Дроспіренон є аналогом спіронолактону, який не походить від тестостерону і має антиандрогенні властивості. У поєднанні з естрогеном усі КОК мають чисті антиандрогенні властивості [193, 198]. Чотири КОК схвалені FDA для лікування акне у жінок, які бажають використовувати оральну контрацепцію, включаючи норгестимат/ЕЕ, норетиндрону ацетат/ЕЕ/фумарат заліза, дроспіренон/ЕЕ і дроспіренон/ЕЕ/левомефолат.

AAD умовно рекомендує КОК для лікування акне на основі даних 10 досліджень [130-139]. Дані про всі препарати КОК, що мали результати в лікуванні акне, незалежно від конкретного затвердженого показання для лікування, були об'єднані та порівняні з плацебо. Порівняно з плацебо наприкінці 6-го циклу більша кількість пацієнтів, які отримували КОК, досягли успіху IGA у трьох РКД (КР 1,45 [1,06; 1,97]) [130-132].

Повідомлення про будь-які побічні ефекти (54,0% проти 50,1%; КР 1,15 [1,07; 1,24]) та припинення лікування через побічні

ефекти (5,1% проти 2,9%; КР 1,86 [1,32; 2,62]) частіше зустрічаються при застосуванні КОК, ніж плацебо. Лікарі повинні консультувати пацієнтів щодо очікуваного часу покращення стану акне при застосуванні КОК, яке зазвичай помітне протягом 3-6 міс, і можуть розглянути можливість комбінування КОК з іншими методами на ранній стадії лікування акне для прискорення відповіді на лікування.

Перед призначенням КОК важливо зібрати повний анамнез та виміряти артеріальний тиск [206]. Клініцисти можуть бути достатньо впевненими, що пацієнтка, яка не має симптомів або ознак вагітності і відповідає певним критеріям (наприклад, звернулася протягом 7 днів після початку нормальної менструації або не мала статевого акту з моменту початку останньої нормальної менструації), не є вагітною [207]. Також можна розглянути можливість проведення тестів сечі на вагітність [207]. Доступ до КОК може бути розширений за допомогою інструментів самообстеження пацієнток [208]. Обстеження органів малого таза і грудних залоз, скринінг на рак шийки матки та інфекції, що передаються статевим шляхом, не є обов'язковими перед початком прийому КОК [208]. Рекомендації щодо вибору контрацептивів у пацієнток з особливими характеристиками або медичними станами містяться в Медичних критеріях прийнятності використання контрацептивів у США (2016), які доступні у вигляді мобільного додатка для полегшення використання в клінічних умовах [209]. Обговорення потенційних переваг і ризиків КОК можуть відрізнитися залежно від показань: якщо КОК призначається для запобігання вагітності, його ризики і переваги слід порівнювати з ризиками небажаної вагітності; якщо КОК призначається виключно для лікування акне, його ризики і переваги слід порівнювати з ризиками і перевагами при акне.

Таким чином, акне є одним із найпоширеніших дерматологічних захворювань, яке має значний вплив на якість життя пацієнтів різних вікових груп. Оновлені рекомендації AAD 2024 року щодо лікування акне є важливим ресурсом для клініцистів, які займаються менеджментом цього захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Анна Хиць**

За матеріалами: Reynolds R.V., Yeung H., Cheng C.E. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. May 2024; 90 (5): 1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017.

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 представлені у вітчизняній літературі. Дана характеристика сучасним абсорбуючим захисним гігієнічним засобам для пацієнток 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.

Жіночі тривоги на піку життя

Жіночі тривоги на піку життя часто стосуються багатьох аспектів, що охоплюють емоційне, фізичне та соціальне благополуччя. Це може бути період, коли жінки стикаються з викликами, пов'язаними з роботою, сім'єю, здоров'ям та самореалізацією. У такий період важливо знайти підтримку в колі близьких або звернутися до психолога, щоб краще впоратися з емоціями та тривогами. Про емоції, настрій і збереження молодості в душі та тілі активно говорили провідні спікери фахової тематичної школи на тему «Мистецтво залишатися молодою. Ментальні акценти», яка відбулася 7 вересня в Києві. У рамках заходу з доповіддю «Жіночі тривоги на піку життя» виступив професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», доктор медичних наук Михайло Михайлович Орос.

Ключові слова: депресія, тривожність, післяпологова депресія, менопауза, вагітність, Гамалате В₆.



Гендерні відмінності в мозку мають великий соціальний інтерес, оскільки їх наявність дає підстави припустити, що людина належить до двох різних категорій не тільки за ознакою геніталій, а й із ментального боку, що виправдовує диференційоване ставлення до чоловіків і жінок (Joel D. et al., 2015). Жінок від чоловіків відрізняє наявність менструально-генеративної функції, зумовленої циклічними вивільненнями гормонів, що є одним з основних факторів відмінності настрою у представників різних статей. Дані наукової літератури спростовують припущення про те, що рівень стероїдів у жінок із передменструальним напруженням виходить за межі норми. При цьому причиною коливань настрою науковці вважають не загальний рівень гормонів, а індивідуальні зміни у показниках. Крім того, відзначається більш висока кореляція між коливаннями настрою і психосоціальними факторами (стресом, станом фізичного та психічного здоров'я).

Гормональні зміни під час вагітності й після пологів також можуть супроводжуватися емоційними порушеннями, зокрема депресією та тривогою. Незначні емоційні порушення (плаксивість, дратівливість, образливість) переважно спостерігаються при токсикозі першої половини вагітності й зазвичай зникають на 4-му місяці гестації. Щодо молодих матерів, то вони часто турбуються про те, чи зможуть забезпечити безпеку своїм дітям, що породжує небажані вагітності, безпліддя, і цей чинник може загострювати тривожні розлади. Велика кількість очікувань і конфлікт ролей матері, дружини, домогосподарки та успішної працівниці також підвищують частоту тривожних розладів у жінок.

Післяпологовий період розглядається як період підвищеного ризику маніфестації депресії та психозу. За даними деяких авторів, від 50 до 80% жінок відчувають «післяпологовий сум», що триває від 2 тижнів до 1 місяця і проявляється м'якими депресивними симптомами, такими як емоційна лабільність, плаксивість, тривожність, порушення сну. Протягом першого місяця після пологів від 10 до 22% жінок переживають депресію того чи іншого ступеня тяжкості, а 0,1-0,2% – тяжку післяпологову депресію, яка може бути резистентною до психофармакотерапії. Було висловлено припущення, що така частота депресивних розладів у післяпологовому періоді спричинена різким падінням рівня естрогенів, які відіграють тригерну роль у розвитку депресії (Тювіна Н.А., 2015).

Період середніх років жінки пов'язаний із збереженням високого ризику розвитку тривожних розладів і порушень настрою. На цьому етапі може порушуватися сексуальна функція. До того ж, якщо жінка тривалий час приймає антидепресанти з приводу афективних або тривожних розладів, у неї підвищується ризик розвитку побічних ефектів, включаючи зниження сексуальної функції. Проте немає чітких доказів того, що менопауза асоційована з підвищеним ризиком депресії; у більшості жінок у цей період відбуваються серйозні зміни в житті, особливо у сім'ї. У літніх жінок із множинними соматичними захворюваннями та великою кількістю прийнятих медикаментів виникає високий ризик розвитку депресії. Ризик парафренії, психотичного розладу у жінок підвищується переважно після 60 років (Guarda A.S. et al., 2015).

Характерними особливостями жіночої депресії є сезонність, схильність до хронічного перебігу, поєднання з тривогою, порушеннями харчової поведінки і хронічним болем. У жінок частіше, ніж у чоловіків, розвивається атипична депресія (тривожна або соматизована). Тригерами жіночої депресії нерідко виступають гормональні зміни, пов'язані з менструальним циклом, вагітністю, пологами та клімаксом. Свій відбиток на сприйняття цього періоду накладає

підвищена жіноча емоційність і звичка зосереджуватися на власних переживаннях. При тривожно-депресивному розладі на перший план нерідко виступає тривога, яка супроводжується появою передчуття небезпеки, бід, що насувається, катастрофи. Основними симптомами жіночої тривожної депресії є постійні переживання за свою долю та долю близьких людей, занепокоєння, страх невдач, швидка стомлюваність, постійна напруга і порушення сну. З метою відмови від гіперконтролю, невизначеності, що посилює тривогу, психологи рекомендують пацієнтці зробити щось спонтанне, незаплановане: прийняти рішення, не порадившись; піти до ресторану, нічого не знаючи про цей заклад; вирушити в подорож, не підготувавшись до неї на всі 100%; наважитися щось змінити, довго не думаючи; зменшити контроль/моніторинг/надмірне планування в побуті.

У даному процесі важлива роль належить таким гормонам, як дофамін, серотонін і норепінефрин. Одним із препаратів, який найкраще впливає на рівень дофаміну, є бупропіон, що часто призначається людям з апатією. Іншим препаратом, що впливає на рівень дофаміну, є сульпірид, проте через здатність спричинити гіперпролактинемію його застосовують рідко. Селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну є есциталопрам, одним із побічних ефектів якого може бути зниження лібідо. Крім того, есциталопрам може впливати на інтервал QT, що є важливим у пацієнтів із кардіоваскулярною патологією, тому під час прийому препарату необхідний контроль цього показника. Незважаючи на це есциталопрам можна застосовувати в різних вікових групах. Іншим препаратом цієї групи є сертралін. Дулоксетин належить до лікарських засобів, що впливають на серотонін і норадреналін. У свою чергу, антидепресанти можуть викликати сексуальну дисфункцію, у разі чого до терапії варто додати бупропіон, який не викликає таких побічних ефектів, або бупірон, що застосовується при тривозі без обсессивно-компульсивного розладу та панічних атак. За потреби для корекції сексуальної дисфункції також можна розглянути призначення гормонів, йохімбіну, амантадину і психостимуляторів у низьких дозах.

Останні дослідження в галузі нейробіології та психіатрії виявили важливу роль гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у патогенезі й лікуванні депресії та тривожних розладів. Ця речовина відіграє ключову роль у взаємодії між різними структурами мозку, що беруть участь у регуляції настрою та емоцій. Наразі відомо, що ГАМКергічний синапс складається із трьох основних компонентів і центрального хлор-залежного каналу, активація якого сприяє заспокоєнню нервової системи та зменшенню тривоги. Є кілька методів активації ГАМК-рецепторів, включаючи використання бензодіазепінів, нейроактивних стероїдів (таких, як алопрегнанолон), пряме додавання ГАМК та активацію хлорного каналу.

У контексті фармакологічного застосування ГАМКергічних препаратів слід відзначити Гамалате В₆, що містить магній і компоненти, які впливають на ГАМК. Сучасні дослідження підтверджують, що глутамат- і ГАМКергічні проєкційні нейрони створюють щільні зв'язки між відділами мозку, які беруть участь у регуляції настрою. Відомо, що ГАМКергічні механізми здійснюють сильний вплив на дофамінергічні шляхи, які контролюють систему винагороди у вентральній теґментальній ділянці мозку (Brown M.T.C. et al., 2012; Tan K.R. et al., 2012).

Було показано, що зниження рівня ГАМК і нейроактивних стероїдів спостерігалось в дорослих із депресією порівняно зі здоровими особами, натомість як лікування антидепресантами нормалізувало їхні змінені рівні (Cutler A.J. et al.,

2023). Нові докази вказують на те, що невелика кількість позаклітинної ГАМК присутня в мозку й індукує тонічний струм, який контролює активність нейронів у повільному часовому масштабі порівняно з фазовим гальмуванням.

Дослідження демонструють, що гліальні клітини (зокрема, астроцити), які синтезують ГАМК, вивільняють її за допомогою невезикулярних механізмів (канал-опосередковане вивільнення) і, таким чином, діють як джерело тонусу ГАМК у мозку (Koh W. et al., 2023). Існують емпіричні докази того, що тонус ГАМК впливає на нервовий розвиток, залежний від гіпокампа навчання та пам'ять, сенсорну обробку таламуса, таламокортикальну активність, на циркадні ритми та емоційну поведінку (Benaigoch E. et al., 2024).

Стійкі позиції на фармацевтичному ринку України зберігає Гамалате В₆, який у своєму складі містить ГАМК, гамма-аміно-бета-оксимасляну кислоту, магній глутамату гідробромід і піридоксин. ГАМК є непротиіонногенною амінокислотою і виступає основним інгібіторним нейромедіатором центральної нервової системи. Під її впливом знижується гіперактивація та сенситизація нейронів, активізуються енергетичні процеси мозку, покращується кровопостачання. Завдяки наявності у складі такого компонента, як ГАМК, Гамалате В₆ допомагає знизити тривожність і напругу, сприяє кращій реакції на стрес, покращує концентрацію уваги, пам'ять і когнітивні функції, а також знижує больові

відчуття. Магній глутамату гідробромід, блокуючи глутаматні рецептори, ефективно знімає збудження і тривогу, забезпечуючи розслаблюючий ефект. Піридоксин сприяє синтезу ГАМК із глутамінової кислоти, відновлює синтез дофаміну й серотоніну, покращує енергетичний обмін нейронів. Гамма-аміно-бета-оксимасляна кислота, як природний метаболіт мозку, володіє протисудомним ефектом, покращує пам'ять і нормалізує сон.

В одному з досліджень за участю хворих із тривожністю, яких було рандомізовано у групу прийому бензодіазепінів у поєднанні з Гамалате В₆ та групу прийому тільки Гамалате В₆, показано, що заміна бензодіазепінів на Гамалате В₆ не призводила до посилення тривоги або інших розладів. Тому Гамалате В₆ може використовуватися як альтернатива бензодіазепінам або комбінуватися з ними, оскільки його ефективність є аналогічною незалежно від прийому анксиолітиків (Mendoza M., 1992). Добре відомими є антидепресивні властивості Гамалате В₆, пов'язані з дією ГАМК, що допомагає заспокоїти перебуджену нервову систему, зменшити відчуття тривоги та покращити емоційний стан. Препарат може бути ефективним при легких формах тривожності або депресії.

Отже, Гамалате В₆ є дієвим лікарським засобом для усунення тривожних і депресивних станів у жінок на різних етапах життя, включаючи періоди гормональних змін, таких як вагітність, післяпологовий період і менопауза. Препарат може використовуватися як альтернатива бензодіазепінам або в поєднанні з ними, не викликаючи загострень тривожних розладів. Це робить Гамалате В₆ безпечним і ефективним вибором для жінок, який допоможе позбутися тривоги, пов'язаних із життєвими змінами.

Підготувала Ірина Неміш

37

Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

ГАМК

В₆

ГАБОМ

МГГ

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

Оновлені рекомендації ВООЗ: схема одноразового введення вакцини проти ВПЛ є ефективною

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила, що четверта дозволена для використання вакцина проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) Cесолін була схвалена до використання у схемі одноразових доз. Рішення прийнято на основі нових даних про вакцину, що відповідає критеріям, викладеним у рекомендаціях щодо альтернативного використання вакцин проти ВПЛ за схемою одноразового введення. Це важливе оновлення сприятиме більшому охопленню вакцинацією, що рятує від раку шийки матки. «Додавши ще один варіант одноразової схеми вакцинації проти ВПЛ, ми зробили ще один крок до того, щоб залишити рак шийки матки в історії», – зазначив генеральний директор ВООЗ Тедрос Аданом Гебреїсус.

ВПЛ належить до родини *Papillomaviridae*, безоболонкових вірусів з однією нуклеокапсидною ДНК. Резервуаром і джерелом інфекції є людина; механізм передачі – контактний (переважно статевий). Передбачається, що впродовж життя із цими вірусами контактуватимуть приблизно 80% населення. Рак шийки матки, спричинений певними типами ВПЛ, є четвертим за поширеністю пухлинним процесом у жінок у світі. Крім раку шийки матки, інфекції високого ризику також пов'язані з раком ротової порожнини, анального отвору, піхви, статевого члена та ін.

Понад 95% із 660 тис. випадків раку шийки матки, які щорічно фіксуються у всьому світі, спричинені ВПЛ. Кожні дві хвилини одна жінка помирає від даної патології, і 90% цих смертей припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Із 20 найбільш уражених раком шийки матки країн 19 знаходяться в Африці. Упровадженню вакцини проти ВПЛ із 2018 року перешкоджає дефіцит поставок у всьому світі, а проблеми з виробництвом, з якими зіткнувся один із виробників на початку цього року, призвели до подальшого дефіциту, що потенційно вплине на мільйони дівчат, які потребують вакцини.

«Повністю вакцинувати 90% дівчат вакциною проти ВПЛ до 15 років – це головна мета глобальної стратегії ВООЗ щодо ліквідації раку шийки матки, – зазначила Кейт О'Брайен, директор Департаменту імунізації, вакцин та біопрепаратів ВООЗ. – Враховуючи нинішні проблеми з постачанням, додавання одноразової вакцини означає, що країни матимуть більший вибір вакцин для більшого охоплення імунізацією». На початку цього року країни та партнери виділили майже 600 млн доларів на фінансування задля ліквідації раку шийки матки.

Джерело: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379113/9789240100930-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Звичайні жирні кислоти можуть допомогти відновити здоровий вагінальний мікробіом після інфекції

Понад половини жінок у всьому світі принаймні раз у житті стикаються з бактеріальним вагінозом (БВ) – дисбалансом природних мікробів у жіночих статевих шляхах. Захворювання може спричиняти зміну характеру виділень, свербіж або печіння під час сечовипускання, і хоча патологія піддається лікуванню антибіотиками, вона часто рецидивує через короткий проміжок часу. Якщо хворобу не лікувати, це може призвести до проблем із вагітністю та підвищеного ризику інфекцій, що передаються статевим шляхом, включно із ВПЛ.

Група дослідників на чолі з Массачусетським технологічним інститутом та Гарвардським університетом виявили, що олеїнова кислота, одна з найпоширеніших жирних кислот в організмі, відновлює здоровий мікробіом після БВ. Їхні результати, опубліковані в *Cell*, демонструють, що олеїнова кислота та кілька інших ненасичених довголанцюгових жирних кислот, які є критично важливими компонентами клітинних мембран і мають антимікробні властивості, одночасно пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів і збільшують рівні корисних мікробів.

Жіночі статеві шляхи природним чином колонізовані мікробами роду *Lactobacillus*. Лікування антибіотиками може змінити баланс лактобацил у бік надлишку *Lactobacillus iners* – виду, який створює середовище, більш чутливе до рецидиву БВ. Інший представник роду, *Lactobacillus crispatus*, є частиною здорової мікрофлори. Використовуючи секвенування РНК, учені виявили, що олеїнова кислота пригнічує ріст *L. iners* й одночасно сприяє росту штамів *L. crispatus*. Генетичні дослідження допомогли визначити: кислота впливає на фермент олеатгідратазу, що діє на штами.

Зараз учені працюють над тим, щоб використати здобуті знання для проведення клінічних випробувань на людях.

Лікування, яке сприяє нормальному балансу мікробів, одного разу може допомогти запобігти повторним інфекціям.

Джерело: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(24\)00823-7](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00823-7)

Інноваційна вакцина проти раку шийки матки чинить профілактичну та лікувальну дію

PANHPVAX, нова вакцина проти онкогенних типів ВПЛ, має на меті допомогти збільшити рівень щеплень, особливо у країнах, що розвиваються. Для цього вчені Німецького центру дослідження раку (DKFZ) розробили абсолютно нову концепцію вакцинації. Вакцина недорога й захищає гризунів майже від усіх типів ВПЛ, що спричиняють новоутворення. Крім запобігання новим інфекціям, імунізація також запускає клітинну відповідь проти вже інфікованих клітин і тому також може мати терапевтичний ефект щодо наявних патогенів.

Для PANHPVAX дослідники використовували невеликі фрагменти білка L2 з восьми різних типів ВПЛ. Ці фрагменти незначно відрізняються між різними типами вірусу й тому можуть викликати неабияку імунну відповідь. Щоб зробити ці білкові фрагменти імуногенними, їх «вставили» у відповідний каркасний білок, отриманий із мікроорганізму *Rugosoccus furiosus*. Також вірусологи використали білок E7 від ВПЛ 16 і 18 типів, який утворюється на дуже ранніх стадіях інфікування, а отже, є ідеальною мішенню для клітинної імунної відповіді. Поєднання двох технік не лише створює профілактичну дію, а й забезпечує терапевтичний ефект.

У доклінічних дослідженнях нова вакцина активувала нейтралізуючі антитіла проти всіх канцерогенних ВПЛ у мишей та одночасно стимулювала цитотоксичні Т-клітини проти білка E7. Для подальшого вивчення перспективних властивостей PANHPVAX науковці зараз розробляють концепцію клінічного тестування вакцини.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41541-024-00914-z>

Неінвазивний аналіз калу та нова терапія ендометріозу

Ендометріоз – це поширене гінекологічне захворювання, яке вражає приблизно 11% жінок репродуктивного віку, суттєво впливаючи на якість життя. Клінічні прояви хвороби різноманітні: больовий синдром, дисменорея, аномальні маткові кровотечі, диспареунія, а також порушення психологічного стану (тривога, безсоння, депресія або невротичні подібні стани). Несподівані висновки співробітників Медичного коледжу Бейлора (Г'юстон, США) можуть призвести до розроблення неінвазивного аналізу калу та нової терапії ендометріозу.

Ендометріоз розвивається, коли слизова оболонка матки розростається за межі свого нормального розташування, наприклад до кишечника або брижі. Як правило, для виявлення патології потрібно кілька років, і часто стан діагностується як дисфункція шлунково-кишкового тракту. Отже, запізнена діагностика разом із поточним використанням інвазивних діагностичних процедур і неефективних методів лікування вказує на необхідність удосконалення методів виявлення та лікування ендометріозу.

Генетичні фактори ризику ендометріозу та шлунково-кишкових розладів, двох основних причин дискомфорту і хронічного тазового болю, корелюють між собою. Попередні дослідження на мишах показали, що мікробіом, спільнота мікроорганізмів, що живе в організмі, або метаболіти, продукти обміну, яку вона виробляє, можуть сприяти прогресуванню ендометріозу. Дослідники виявили комбінацію бактеріальних метаболітів, яка є унікальною для ендометріозу. Серед них метаболіт, що має назву 4-гідроксіндолу. «Ця сполука виробляється «хорошими бактеріями», але в жінок з ендометріозом її менше, ніж у жінок без захворювання», – повідомляє головний автор дослідження Чандні Талвар.

Численні експерименти показали, що введення 4-гідроксіндолу тваринним моделям з ендометріозом запобігало виникненню і прогресуванню запалення та болю, пов'язаних із патологією. Зараз учені продовжують роботу над розробкою неінвазивного тесту калу для виявлення патологічного розростання матки. Вони також проводять необхідні дослідження для оцінки безпеки та ефективності 4-гідроксіндолу як потенційно можливого засобу для лікування цього стану.

Джерело: [https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340\(24\)00373-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634024003738%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340(24)00373-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634024003738%3Fshowall%3Dtrue)

Новий гідрогелевий імплантат для лікування ендометріозу

Приблизно 11% жінок у Сполучених Штатах – загалом 6,5 млн – мають діагноз «ендометріоз», що часто призводить до хронічного болю та безпліддя. За даними ВООЗ, хвороба проявляється у трьох основних формах. Поверхневий ендометріоз переважно спостерігається на слизовій оболонці навколо тазової порожнини. Більш тяжкі форми трапляються у вигляді кіст у яєчниках, які називаються ендометріомами. Глибоко інфільтрований ендометріоз вражає органи, розташовані поблизу матки, наприклад яєчники, сечовий міхур і кишечник.

Гідрогель – це структура, виготовлена з певного типу пластику, здатного зв'язувати воду. Гідрогелі мають різні варіанти використання: із них роблять контактні лінзи, застосовують для доставки ліків усередину, для зволоження, очищення забрудненої води, а також для загущення. Дослідники Федеральної вищої технічної школи Цюріха розробили перший гідрогелевий імплантат, призначений для застосування у маткових трубах. Ця інновація виконує дві функції: одна – контрацептивна, інша – запобігання розвитку ендометріозу або припинення розповсюдження патологічного процесу.

Дослідники знайшли спосіб створити гідрогелевий імплантат, здатний сприяти оклюзії фаллопієвих труб, і тим самим запобігати ретроградній менструації, що є однією із причин ендометріозу. Учені винайшли імплантат, виготовлений із желеподібного гелю, який не впливає на власну тканину й не сприймається організмом як чужорідне тіло. Перевагою гідрогелів є те, що вони набухають при контакті з рідиною. Після імплантації в маткові труби в рамках нехірургічної процедури за допомогою гістероскопа (інструмент для огляду порожнини матки) імплантат «розростається» більш ніж удвічі від початкового розміру, діючи як бар'єр проти сперми й менструальної крові.

Імплантат можна легко та швидко ліквідувати за допомогою ультрафіолетового світла або спеціального розчину, тому реципієнткам не доведеться робити інвазивну та ризиковану операцію. Дослідники провели експерименти на маткових трубах людей, а потім випробували свою інновацію на живій свині; через три тижні імплантат усе ще був на місці, і не було жодних ознак будь-якої реакції на стороннє тіло. Науковці вже подали патент на свій винахід і планують найближчим часом провести досліді на жінках.

Джерело: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202310301>

Імплантація старих овоцитів у молоді фолікули може сприяти омолодженню яйцеклітин

Міжнародна команда біологів і репродуктологів повідомляє, що розміщення овоцита старшої миші у фолікулі молодшої може омолодити овоцит, жіночу статеву клітину. Результати експериментів опубліковані в журналі *Nature Aging*.

Попередні дослідження показали, що з віком ссавці виробляють менше яйцеклітин, а ті, які вони продукують, мають нижчу якість, ніж ті, які виробляються в молодшому віці. Овоцити, які розвиваються в яєчнику, дозрівають у яйцеклітині, а потім вивільнюються в маткові труби. Учені виявили, що у фолікулах відбулися додаткові зміни, які, як вони підозрювали, можуть впливати на дозрівання овоцитів. Щоб з'ясувати це, дослідники провели експерименти, під час яких видалили овоцити з фолікулів молодих мишей і замінили їх овоцитами старшої миші, а потім перевірили якість яйцеклітин і всього майбутнього потомства.

Дослідницька група виявила, що якість овоцитів покращилася після імплантації в молодший фолікул. Учені наголосили, що у хромосомах було менше аномалій, а також відзначили покращення функції мітохондрій та експресії генів. Оскільки метаболізм овоцитів і подальших яйцеклітин покращився, вони з більшою ймовірністю призводили до вагітності та здорового потомства.

Мишенята, народжені з експериментальних яйцеклітин, були здоровішими; потомство від старших контрольних мишей не таке здорове, як народжене молодими мишами. Біологи також виявили, що якщо вони змінюють процедуру, поміщаючи молоді овоцити у старі фолікули, овоцити старіють. Згідно з висновками, причиною омолодження старих овоцитів були зміни у трансзональних проєкціях, які з'єднують овоцити з фолікулами. Ці структури забезпечують живлення овоцитів шляхом передачі молекул між клітинами.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s43587-024-00697-x>

Менеджмент цукрового діабету під час вагітності: стандарти 2024 року



Поширеність цукрового діабету (ЦД) під час вагітності зростає у США паралельно зі світовою епідемією ожиріння. Крім того, що частота ЦД 1-го та 2-го типів зростає серед осіб репродуктивного віку, досить стрімко збільшується кількість зареєстрованих випадків гестаційного цукрового діабету (ГЦД). Дана патологія створює високий ризик ускладнень для матері та плода, що значною мірою пов'язано зі ступенем гіперглікемії, а також із хронічними ускладненнями та супутніми захворюваннями діабету. Щороку Американська діабетична асоціація (ADA) публікує оновлені клінічні настанови, які мають на меті надати рекомендації щодо ведення пацієнтів із ЦД, а також інструменти для оцінки якості медичної допомоги хворим ендокринологічного профілю. Цьогоріч були опубліковані оновлені стандарти медичної допомоги міжпрофесійного експертного комітету ADA щодо менеджменту ГЦД (American Diabetes Association Professional Practice Committee. Management of Diabetes in Pregnancy: standards of care in diabetes; 2024).

Ключові слова: цукровий діабет, вагітність, гестаційний цукровий діабет, преєклампсія, гіперглікемія, глікований гемоглобін, безперервний моніторинг глюкози, прегравідарна підготовка, інсулін, метформін.

Специфічні ризики розвитку діабету під час вагітності включають наступні патології: спонтанний аборт, аномалії розвитку плода, преєклампсію, внутрішньоутробну загибель плода, макросомію, неонатальну гіпоглікемію й гіпербілірубінемію, респіраторний дистрес-синдром новонароджених. Крім того, діабет під час вагітності підвищує ризики ожиріння, гіпертонії та ЦД 2-го типу в дітей у майбутньому. Усі жінки, хворі на ЦД, із репродуктивним потенціалом мають бути проінформовані про важливість досягнення та підтримання якомога більш безпечного рівня еуглікемії до зачаття й протягом усієї вагітності.

Обсерваційні дослідження вказують на підвищений ризик розвитку діабетичної ембріопатії, особливо аненцефалії, мікроцефалії, вроджених вад серця, ниркових аномалій і синдрому каудальної регресії (дизембріогенезу нижніх відділів хребтового стовпа та спинного мозку), який прямо корелює з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) протягом перших 10 тижнів вагітності. Хоча кількість досліджень щодо зв'язку між підвищеним рівнем HbA_{1c} та перебігом вагітності постійно зростає, наявна достатня кількість переконливих даних, які підтверджують рекомендацію щодо оптимізації рівня глікемії до зачаття при показнику HbA_{1c} <6,5% (<48 ммоль/моль), оскільки це пов'язано з найнижчим ризиком вроджених аномалій (враховуючи, що органогенез відбувається переважно на 5-8-му тижні вагітності), преєклампсії та передчасних пологів.

В обсерваційних дослідженнях за участю вагітних із підтвердженим діагнозом ЦД було встановлено зв'язок між зниженням показника HbA_{1c} і зменшенням ризику вроджених вад, передчасних пологів, перинатальної смертності та потреби в інтенсивній терапії новонароджених. ADA наголошує, що під час будь-якого візиту до медичного закладу слід інформувати всіх дорослих жінок і підлітків із ЦД та дітородним потенціалом щодо ризиків незапланованої вагітності та покращення результатів для матері й плода при її плануванні. Клініцистам необхідно пропонувати навчання та консультування, навіть якщо пацієнтки вже використовують засоби контрацепції або не мають репродуктивних планів. Слід проводити обговорення питань планування сім'ї, включаючи переваги зворотної контрацепції пролонгованої дії, а ефективну контрацепцію призначати та використовувати, поки пацієнтка із ЦД не буде готова завагітніти. Щоб звести до мінімуму ризик виникнення ускладнень починаючи з моменту статевого дозрівання або встановлення діагнозу, усі дорослі жінки та підлітки із ЦД дітородного віку мають отримати інформацію про ризики вад розвитку, пов'язані з незапланованою вагітністю й легкою гіперглікемією, та щодо використання ефективних засобів контрацепції. Консультування пацієнток до зачаття з використанням відповідних освітніх інструментів дозволяє дівчаткам-підліткам приймати обґрунтовані рішення щодо планування вагітності.

ADA виділяє наступні **рекомендації щодо консультування пацієнток із ЦД у рамках прегравідарної підготовки:**

- Починаючи з періоду статевого дозрівання у всіх осіб із ЦД репродуктивного віку консультування з питань планування сім'ї має бути включено в рутинну діабетологічну допомогу (рівень доказовості [РД] А).
- Необхідно обговорити питання планування сім'ї, призначити ефективну контрацепцію (з урахуванням довготривалої зворотної дії) і використовувати її до

тих пір, поки план лікування та рівень HbA_{1c} не будуть оптимізовані для безпечного перебігу вагітності (РД А).

- Під час консультування перед зачаттям слід звернути увагу на важливість досягнення рівня глюкози, настільки близького до нормального, наскільки це можливо, — в ідеалі HbA_{1c} <6,5% (<48 ммоль/моль), щоб зменшити ризик вроджених аномалій, преєклампсії, макросомії, передчасних пологів та інших ускладнень (РД А).

• Особи з уже наявним діабетом, які планують вагітність, в ідеалі мають ще до зачаття почати отримувати міжпрофесійну допомогу, яка включає нагляд ендокринолога, фахівця з медицини матері та плода, дієтолога, а також спеціаліста з нагляду та навчання з питань ЦД, якщо такий наявний у штаті медичного закладу (РД В).

• На додаток до зосередження уваги на досягненні цільових показників глікемії, стандартна медична допомога у період прегравідарної підготовки має бути доповнена додатковою увагою до харчування, фізичної активності, навчання самопомоги при ЦД та скринінгу супутніх захворювань і ускладнень діабету (РД В).

• Жінки із ЦД 1-го або 2-го типу, які планують вагітність або вже завагітніли, мають бути проконсультовані щодо ризику розвитку й/або прогресування діабетичної ретинопатії. В ідеалі розширене обстеження очей має відбуватися до вагітності або в I триместрі, а потім вагітні мають спостерігатися кожен триместр і протягом 1 року після пологів відповідно до ступеня ретинопатії та рекомендацій лікаря-офтальмолога (РД В).

Консультування вагітних із ЦД 1-го або 2-го типу щодо планування вагітності є дуже ефективним у зниженні ризику вроджених вад розвитку, а також передчасних пологів і госпіталізації до відділень інтенсивної терапії новонароджених. Консультування перед зачаттям також пов'язане зі зниженням перинатальної смертності та малої ваги при народженні для відповідного гестаційного віку. Ключовий момент для лікарів як первинної, так і вторинної ланки — необхідність включення питання щодо майбутньої вагітності в планову первинну та гінекологічну допомогу пацієнткам із ЦД. Перед зачаттям рекомендовано призначення пренатальних вітамінів, що містять принаймні 400 мг фолієвої кислоти і 150 мг йодиду калію. Консультування щодо утримання від вживання нікотинних продуктів, алкоголю та рекреаційних наркотиків, включаючи марихуану, є також важливим заходом.

Стандартний прегравідарний скринінг пацієнток із ЦД включає діагностику захворювань, що передаються статевим шляхом, виключення/діагностування патології щитоподібної залози, проведення рекомендованих щеплень відповідно до віку, генетичний скринінг за наявних факторів ризику, а також ретельний огляд усіх ліків, що відпускаються за/без рецепта, рослинних і нетрав'яних добавок, що використовуються пацієнткою. Важливо провести огляд історії подорожей і планів з особливою увагою до регіонів, що є епідемічними стосовно вірусу Зіка. Рекомендовано визначення конкретних ризиків ожиріння під час вагітності та проведення корекції способу життя для запобігання й лікування ожиріння, включаючи скерування до лікаря-дієтолога для отримання відповідної допомоги.

Хоча найважливішим специфічним для ЦД компонентом нагляду до зачаття є досягнення цільових показників глікемії, наявність мікросудинних ускладнень також пов'язана з вищим ризиком прогресування

захворювання та несприятливих наслідків вагітності. Клініко-лабораторні обстеження в пацієнток із ЦД у рамках прегравідарної підготовки мають включати: визначення рівнів HbA_{1c}, креатиніну і співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі. Особливу увагу слід приділяти переліку потенційно шкідливих препаратів, наприклад інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину, статинів, якщо їх приймає жінка. Пацієнтки з наявною діабетичною ретинопатією потребують ретельного спостереження під час вагітності, щоб оцінити стабільність або прогресування захворювання та призначити лікування за показаннями. Вагітність у жінок із нормальним метаболізмом глюкози характеризується нижчими, ніж у невагітних, рівнями глюкози в крові натще внаслідок інсулінонезалежного поглинання глюкози плодом і плацентою, а також легкою постпрандіальною гіперглікемією та непереносимістю вуглеводів у результаті впливу діабетогенних факторів плаценти. В осіб з уже наявним ЦД цілі глікемії зазвичай досягаються шляхом поєднання введення інсуліну та лікувальної дієти.

Оскільки цілі глікемії під час вагітності суворіші, ніж у невагітних осіб, важливо, щоб вагітні із ЦД вживали стандартну кількість вуглеводів відповідно до дози інсуліну для уникнення станів гіпер- або гіпоглікемії. Експертна комісія з питань харчування під час вагітності рекомендує дотримуватися балансу макроелементів. Слід уникати дієти, яка суворо обмежує будь-який клас макроелементів, зокрема кетогенної дієти, яка не містить вуглеводів, палео-дієти через обмеження молочних продуктів і будь-якої дієти, яка характеризується надлишком насичених жирів. Рекомендована насичена поживними речовинами цілісна їжа, включно з фруктами, овочами, бобовими, цільнозерновими продуктами й такими, що містять ненасичені жирні кислоти, зокрема горіхи, насіння та риба, які не сприяють надмірному збільшенню ваги. Слід обмежити оброблені продукти, жирне червоне м'ясо, солодку їжу та напої.

Згідно з оновленими рекомендаціями ADA, виділяють наступні **цілі глікемічного контролю під час вагітності:**

- Для досягнення оптимального рівня глюкози під час вагітності пацієнткам із ЦД рекомендовано проводити натще пре- і постпрандіальний моніторинг глюкози в крові. Цільовими показниками є рівень глюкози в плазмі крові натще <95 мг/дл (<5,3 ммоль/л) і через 1 год після прийому їжі <140 мг/дл (<7,8 ммоль/л) або через 2 год після прийому їжі <120 мг/дл (<6,7 ммоль/л) (РД В).

• Завдяки фізіологічно збільшеному об'єму еритроцитів рівень HbA_{1c} під час вагітності дещо нижчий у пацієнток з/без ЦД. В ідеалі цільовий рівень HbA_{1c} під час вагітності становить <6% (<42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але він може бути послаблений до <7% (<53 ммоль/моль), якщо це необхідно для запобігання гіпоглікемії (РД В).

• Використання безперервного моніторингу глюкози (БМГ) може сприяти досягненню цільового рівня HbA_{1c} при ЦД і вагітності (РД В).

• БМГ рекомендований у вагітних із наявним ЦД 1-го типу. Проведення БМГ у режимі реального часу може знизити ризик народження дітей із великою для гестаційного віку вагою та неонатальною гіпоглікемією при ЦД 1-го типу (РД А).

Продовження на стор. 20.

Менеджмент цукрового діабету під час вагітності: стандарти 2024 року

Продовження. Початок на стор. 19.

- Показники БМГ можуть використовуватися як доповнення, але не мають замінювати моніторинг рівня глюкози в крові для досягнення оптимальних пре- і постпрандіального глікемічних цільових показників (РД Е).

- Загальноприйняті розрахунки HbA_{1c} і показників контролю рівня глюкози не мають використовуватися під час вагітності в пацієнток із ЦД (РД С).

- Під час консультування з питань харчування слід підтримувати баланс макроелементів, включаючи багаті на поживні речовини фрукти, овочі, бобові, цільнозернові продукти та корисні жири з омега-3-ненасиченими жирними кислотами, які включають горіхи, насіння та рибу, в раціоні харчування (РД Е).

З огляду на те що на ранніх термінах вагітності можливі підвищена чутливість до інсуліну та зниження рівня глюкози, у багатьох осіб із ЦД 1-го типу буде менша потреба в інсуліні й, відповідно, підвищений ризик гіпоглікемії. Приблизно на 16-му тижні резистентність до інсуліну починає зростати, і загальні добові дози інсуліну лінійно підвищуються на 5% кожні 7 днів до 36-го гестаційного тижня. Зазвичай це призводить до подвоєння добової дози інсуліну порівняно з потребою до вагітності. У той час як потреба в базальному та болюсному інсуліні (інсулін короткої дії) збільшується, нестача саме болюсного інсуліну становить більшу частку від загальної добової потреби в осіб із ЦД у міру прогресування вагітності. Потреба в інсуліні зменшується до кінця III триместру. Варто звернути увагу на те, що швидке зниження потреби в інсуліні може свідчити про розвиток плацентарної недостатності. У жінок із нормальною функцією підшлункової залози вироблення інсуліну є достатнім для подолання даної фізіологічної резистентності та підтримання нормального рівня глюкози, однак у жінок із ЦД виникає гіперглікемія, якщо лікування не скориговано належним чином. Зважаючи на дані фізіологічні особливості, для досягнення метаболічного контролю у вагітних із ЦД рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози в крові натще та після їди. При використанні інсулінових помп або базально-болюсної терапії також рекомендовано проведення препрандіального тестування, щоб можна було скоригувати дозу інсуліну швидкої дії перед прийомом їжі. Постпрандіальний моніторинг пов'язаний із кращими показниками глікемії та меншим ризиком прееклампсії.

Цільові показники глікемії, рекомендовані ADA для вагітних із ЦД 1-го або 2-го типу:

- рівень глюкози натще – 70-95 мг/дл (3,9-5,3 ммоль/л);
- рівень глюкози після прийому їжі – 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л);
- рівень глюкози через 2 год після прийому їжі – 100-120 мг/дл (5,6-6,7 ммоль/л).

Нижні порогові значення рекомендованих рівнів глікемії базуються на середньому значенні нормального рівня глюкози в крові під час вагітності. Нижні порогові значення не застосовуються в осіб із ЦД 2-го типу, які контролюють діабет лише дієтичним харчуванням. Найбільш прийнятний пороговий рівень гіпоглікемії під час вагітності точно не встановлено, але він коливається в межах від <60 до <70 мг/дл (від <3,3 до <3,9 ммоль/л). Поточні рекомендації щодо порогових значень гіпоглікемії включають рівні глюкози в крові <70 мг/дл (<3,9 ммоль/л) і згідно з мірив датчика <63 мг/дл (<3,5 ммоль/л) (для капілярної крові). Ці значення глюкози натще/перед їдою та після їди є оптимальними рівнями, якщо їх можна досягти безпечно. На практиці особам із ЦД 1-го типу може бути складно досягти цих цільових показників без гіпоглікемії, особливо тим, у кого в анамнезі була повторна гіпоглікемія або погіршення самопочуття при гіпоглікемії. Якщо особа не може досягти цих цільових рівнів без значної гіпоглікемії, ADA пропонує менш суворі цільові рівні на основі клінічного досвіду та індивідуалізації нагляду за пацієнткою.

Обсерваційні дослідження за участю вагітних із раніше встановленим діагнозом ЦД показують найнижчі показники несприятливих наслідків для плода при HbA_{1c} <6-6,5% (<42-48 ммоль/моль) на ранніх термінах вагітності. Проте клінічні випробування не оцінювали ризики та переваги досягнення цих цільових рівнів, а цілі лікування мають враховувати ризик гіпоглікемії в матері при встановленні індивідуального показника HbA_{1c} від <6% (<42 ммоль/моль) до <7% (<53 ммоль/моль). Через фізіологічне збільшення кількості еритроцитів рівень HbA_{1c} знижується під час нормальної вагітності. Крім того, оскільки показник HbA_{1c} являє собою інтегровану міру глюкози, він може не повністю охоплювати постпрандіальну гіперглікемію, яка спричиняє макросомію. Таким чином, хоча HbA_{1c} може бути корисним для моніторингу глікемії, його слід використовувати як вторинний показник під час вагітності після моніторингу рівня глюкози в крові. У II та III триместрах HbA_{1c} <6% (<42 ммоль/моль) має найнижчий ризик великої для гестаційного віку ваги при народженні, передчасних пологів і прееклампсії. З огляду на це цільове значення <6% (<42 ммоль/моль) є оптимальним під час вагітності, якщо його можна досягти без значної гіпоглікемії, яка, на додаток до звичних несприятливих наслідків, може збільшувати ризик низької ваги дитини при народженні.

Враховуючи зміну кількості еритроцитів під час вагітності та фізіологічні зміни параметрів глікемії, рівень HbA_{1c} необхідно контролювати частіше, ніж зазвичай (наприклад, щомісяця). Обсерваційне когортне дослідження K. Kristensen, L.E. Ogge, V. Sengpiel et al. (2019), яке оцінювало глікемічні зміни, отримані за допомогою систем БМГ, виявило, що нижчий середній рівень глюкози, нижче стандартне відхилення та вищий відсоток часу в діапазоні обстеження були пов'язані з меншим ризиком народження дитини з великою для гестаційного віку вагою та інших несприятливих неонатальних наслідків.

Існують дані, які свідчать про те, що використання середнього рівня глюкози, отриманого за допомогою БМГ, є кращим за розрахункові показники HbA_{1c} як індикатори контролю рівня глюкози через зміни цього параметру, які відбуваються під час вагітності. Розвиток ГЦД підвищує ризик великої маси тіла дитини при народженні, неонатальних ускладнень та ускладнень під час вагітності, а також можливість розвитку ЦД 2-го типу в матері та порушення метаболізму глюкози в дитини. Ця кореляція є чітко встановленою за результатами перорального тесту на толерантність до глюкози в матері. Ризик розвитку ГЦД можна зменшити шляхом консультування щодо дієти, фізичних вправ і способу життя, особливо якщо втручання розпочато під час I або на початку II триместру. Натомість лікування метформіном під час вагітності не знижує ризик ГЦД в осіб з ожирінням, синдромом полікістозних яєчників або існуючою резистентністю до інсуліну. **Після встановлення діагнозу ГЦД лікування починається з корекції раціону харчування, фізичної активності та контролю ваги, а також здійснення моніторингу рівня глюкози з метою досягнення цілей,** рекомендованих П'ятим міжнародним семінаром – Конференція з гестаційного цукрового діабету (Fifth International Workshop-Conference on Gestation Diabetes Mellitus):

- рівень глюкози натще <95 мг/дл (<5,3 ммоль/л);
- рівень глюкози після прийому їжі <140 мг/дл (<7,8 ммоль/л);
- рівень глюкози через 2 год після прийому їжі <120 мг/дл (<6,7 ммоль/л).

Результати дослідження показують, що 70-85% жінок із діагнозом ГЦД можуть керувати захворюванням лише за допомогою зміни способу життя. Лікувальна дієтична терапія при ГЦД – це насамперед індивідуальний план харчування, розроблений за участю пацієнтки та лікаря-дієтолога. Рекомендоване дієтичне харчування для всіх вагітних включає споживання мінімум 175 г вуглеводів (35% від 2000-калорійної дієти), мінімум 71 г білка та

28 г клітковини. У плані харчування слід акцентувати увагу на моно- і поліненасичених жирах, одночасно обмежуючи насичені жири та уникаючи трансжирів. Збільшення споживання високоякісних, насичених поживними речовинами вуглеводів приводить до забезпечення контрольованого рівня глюкози натще/після прийому їжі, знижує вміст вільних жирних кислот, покращує дію інсуліну та стан судин, а також може зменшувати надмірну вагу в немовлят. Особи, які замінюють вуглеводи жирами, можуть ненавмисно посилити ліполіз, сприяти підвищенню вмісту вільних жирних кислот і погіршити резистентність матері до інсуліну. Тест на кетони у сечі натще може бути корисним для виявлення тих пацієнток, які сильно обмежують вуглеводи для контролю рівня глюкози в крові.

Лікування ГЦД за допомогою модифікації способу життя та інсулінотерапії покращує перинатальні результати. Інсулін є препаратом першої лінії, рекомендованим для лікування ГЦД у США. Хоча окремі дослідження вказують на обмежену ефективність метформіну та глібуриду (глібенкламіду) щодо зниження рівня глюкози при лікуванні ГЦД, ці препарати не рекомендовані у якості терапії першої лінії, оскільки проникають через плацентарний бар'єр. Відомо, що похідні сульфонілсечовини проникають крізь плаценту й пов'язані зі збільшенням частоти неонатальної гіпоглікемії.

У систематичних оглядах метформін асоціювався з меншим ризиком неонатальної гіпоглікемії та меншою прибавкою у вазі матері, ніж інсулін. Однак метформін також легко проникає через плаценту. Натомість спостереження за потомством після прийому метформіну у жінок із ЦД 2-го типу під час вагітності (дослідження MiTu Kids, 2014) не показало відмінностей в антропометричних показниках дітей через 24 міс порівняно з дітьми, матері яких не мали ГЦД. Рандомізовані подвійні сліпі контрольовані дослідження, у яких порівнювали метформін з іншими методами лікування індукації овуляції у жінок із синдромом полікістозних яєчників, не продемонстрували користі щодо запобігання спонтанним абортів або ГЦД, тому немає жодної доказової необхідності продовжувати прийом метформіну у цих групах пацієнток. Деякі жінки із ГЦД, які не мають змоги використовувати інсулін безпечно або ефективно під час вагітності через високу вартість, мовні бар'єри, уявлення чи культурні впливи, потребують призначення таблетованих форм препаратів. Пероральні препарати можуть бути альтернативою у цих пацієнток лише після обговорення відомих ризиків і необхідності отримання більш довгострокових даних щодо безпеки для потомства. Однак через можливість обмеження росту або ацидозу в умовах плацентарної недостатності метформін не слід застосовувати вагітним з артеріальною гіпертензією чи прееклампсією або особам із ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВР) плода.

Серед основних положень ведення ГЦД ADA виділяє:

- Зміна способу життя є важливим компонентом лікування ГЦД і може бути достатнім методом лікування у багатьох випадках. Інсулін слід додавати за показаннями для досягнення глікемічних цільових значень (РД А).
- Інсулін є найкращим препаратом для лікування гіперглікемії при ГЦД. Метформін і глібурид, окремо або в комбінації, не слід використовувати як терапію першої лінії, оскільки обидва препарати проникають через плаценту до плода (РД А).
- Інші пероральні та неінсулінові ін'єкційні цукрознижувальні препарати не мають довгострокових даних щодо безпеки (РД Е).

- Метформін, який застосовують для лікування синдрому полікістозних яєчників та індукації овуляції, слід відмінити до кінця I триместру (РД А).

- Телемедицинські консультації в поєднанні з особистими візитами у вагітних із ЗВР плода можуть покращити результати порівняно зі стандартним лікуванням (РД А).

Щодо інсулінотерапії, то багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну і безперервне підшкірне його введення є раціональними стратегіями лікування ЦД під час вагітності. Фізіологія вагітності вимагає частого титрування інсуліну відповідно до мінливих потреб і підкреслює важливість щоденного моніторингу рівня глюкози в крові. На сьогодні немає жодних даних, що будь-який із препаратів людського інсуліну проникає через плаценту. Слід зазначити, що жодна з поточних автоматизованих систем доставки інсуліну (AID), схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів

і медикаментів США (FDA), не має налаштованих алгоритмів для досягнення цільових рівнів глюкози під час вагітності. Пацієнтки, які користуються системами допоміжної технології доставки інсуліну й які не мають специфічних для вагітності цільових показників глюкози, часто отримують користь від допоміжних методів керування помпою. Терапія з частковим замкнутим циклом, зокрема технологією прогнозованої затримки при низькому рівні глюкози (PLGS), була визнана у невагітних жінок кращою, ніж інсулінові помпи із сенсорним підсиленням (SAP) для уникнення низьких рівнів глюкози. Ця технологія може бути показана під час вагітності, оскільки прогностичний поріг низького рівня глюкози для призупинення надходження інсуліну знаходиться в діапазоні цільових значень глюкози перед їдою та на ніч, проте може дозволити більш агресивне дозування препарату після їди.

Загальні положення інсулінотерапії в менеджменті ЦД під час вагітності включають:

- для лікування ЦД 1-го типу під час вагітності слід використовувати інсулін (РД А);
- інсулін є найкращим засобом для лікування ЦД 2-го типу під час вагітності (РД В);
- під час вагітності, ускладненої ЦД 1-го типу, можна використовувати або багаторазові щоденні ін'єкції, або технологію інсулінової помпи (РД С).

Вагітні із ЦД 1-го типу мають підвищений ризик гіпоглікемії у I триместрі. Навчання пацієнток із ЦД і членів їхніх сімей запобігати, розпізнавати та усувати гіпоглікемію є важливим до, під час і після вагітності. Натомість інсулінорезистентність швидко знижується з народженням дитини. Вагітність є кетогенним станом, і жінки із ЦД 1-го типу й, меншою мірою, із ЦД 2-го типу мають ризик розвитку діабетичного кетоацидозу (ДКА) при нижчих рівнях глюкози в крові, ніж у невагітних. Вагітним із ЦД 1-го типу слід рекомендувати використовувати тест-смужки на кетони й пройти навчання щодо профілактики та виявлення ДКА, який несе високий ризик мертвородження. Пацієнткам з установленим ДКА, які не можуть повноцінно харчуватися, часто потрібна 10% декстроза із крапельним введенням інсуліну, щоб адекватно задовольнити більші потреби плаценти та плода у вуглеводах у III триместрі для запобігання кетозу.

Ретинопатія викликає особливе занепокоєння під час вагітності. Необхідне швидке досягнення еуглікемії, пов'язане з погіршенням ретинопатії. Метааналізи також демонструють високий ризик нової та прогресування наявної ретинопатії у вагітних із ЦД 1-го або 2-го типу. Оптимальних цільових показників глікемії часто легше досягти у вагітних із ЦД 2-го типу, ніж 1-го типу, але це може потребувати значно вищих доз інсуліну, у деяких випадках — концентрованих інсулінових форм. Інсулін є кращим засобом лікування ЦД 2-го типу під час вагітності, ніж таблетовані препарати. РКД із застосуванням метформіну, доданого до інсуліну для лікування ЦД 2-го типу, виявило менший набір ваги матір'ю та зниження частоти пологів шляхом кесаревого розтину та макросомних новонароджених. Як і при ЦД 1-го типу, потреба в інсуліні різко знижується після пологів. Ризик асоційованої гіпертензії та інших супутніх захворювань може бути вищим при ЦД 2-го типу порівняно із ЦД 1-го типу, навіть якщо діабет краще контролюється і його діагностована тривалість менша, причому втрата вагітності є більш поширеною у III триместрі у жінок із ЦД 2-го типу порівняно з I триместром у хворих на ЦД 1-го типу.

ЦД під час вагітності також пов'язаний із підвищеним ризиком прееклампсії. Робоча група з профілактичних послуг США (USA Preventive Services Task Force) рекомендує призначати низькі дози аспірину (81 мг/день) як профілактичний засіб на 12-му тижні вагітності жінкам із високим ризиком прееклампсії, наприклад хворим на ЦД 1-го або 2-го типу. Проте додаткові дослідження показують, що низькі дози аспірину (<100 мг) не ефективні для зменшення ризику прееклампсії. Дієва доза аспірину становить >100 мг/добу. Аналіз рентабельності призначення показав, що цей підхід може зменшити захворюваність, врятувати життя та знизити витрати на охорону здоров'я. Жінки із ГЦД можуть бути кандидатами на терапію аспірином для профілактики прееклампсії, якщо вони мають один вагомий фактор ризику, такий як хронічна гіпертензія, або аутоімунне захворювання, або кілька

помірних факторів ризику, таких як перша вагітність, ожиріння, вік >35 років. Тому загальні рекомендації щодо призначення аспірину при високому ризику еклампсії є наступними:

- Вагітним із ЦД 1-го або 2-го типу слід призначати низькі дози аспірину — 100-150 мг/добу починаючи з 12-16-го тижня вагітності для зниження ризику прееклампсії (РД Е).
- Доза 162 мг/добу може бути прийнятною (РД Е).

За нормального перебігу вагітності артеріальний тиск (АТ) є нижчим, ніж фізіологічний без вагітності. Дані клінічного дослідження «Контроль гіпертензії під час вагітності» (CHIPS) підтверджують цільове значення АТ 110-135/85 мм рт. ст. під час вагітності. Під час вагітності лікування інгібіторами АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину протипоказане, оскільки вони можуть спричинити у плода дисплазію нирок, олігогідромніон, гіпоплазію легень і ЗВР. Прийом інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину слід припинити якнайшвидше в I триместрі, щоб уникнути фетопатії у II та III триместрах. Антигіпертензивні препарати, відомі як ефективні та безпечні під час вагітності, включають метилдопу, ніфедипін, лабеталол, дилтіазем, клонідин і празозин. Атенолол не рекомендований, але за необхідності можна використовувати й інші β-блокатори. Тривале застосування діуретиків під час вагітності не рекомендоване, оскільки це пов'язано зі зменшенням об'єму плазми в матері, що може знизити матково-плацентарну перфузію. На підставі наявних доказів також слід уникати під час вагітності прийому статинів.

Терапія супутніх захворювань під час вагітності представлена у вигляді наступних тверджень:

- У вагітних із ЦД і хронічною гіпертензією поріг АТ 140/90 мм рт. ст. для початку або титрування терапії асоціюється із кращими наслідками вагітності, ніж відкладене лікування тяжкої гіпертензії, без збільшення ризику народження дитини з малою для гестаційного віку масою тіла (РД А).
- Дані щодо оптимального нижнього граничного значення обмежені, але терапія має бути деінтенсифікована при зниженні АТ до рівня <90/60 мм рт. ст. (РД Е).
- Цільовий рівень АТ 110-135/85 мм рт. ст. пропонується для зниження ризику передчасного розвитку артеріальної гіпертензії у матері (РД А).
- Потенційно шкідливі під час вагітності ліки (наприклад, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, статини) слід відмінити до зачаття й уникати їх прийому особами репродуктивного віку, які не використовують надійні засоби контрацепції (РД В).

Оскільки ГЦД часто є ознакою раніше не діагностованого переддіабету, ЦД 2-го типу, діабету зрілого віку в молодому віці або навіть розвитку ЦД 1-го типу, жінок з установленим ГЦД слід перевіряти на персистуючий діабет або переддіабет через 4-12 тижнів після пологів із застосуванням 75 г глюкози натще. Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) рекомендований замість визначення HbA_{1c} на 4-12-му тижні після пологів, оскільки на HbA_{1c} може постійно впливати (знижувати) збільшений обмін еритроцитів, пов'язаний із вагітністю, крововтрата під час пологів або попередній 3-місячний профіль глюкози. ПГТТ є більш чутливим при виявленні непереносимості глюкози, включаючи як переддіабет, так і діабет. За відсутності однозначної гіперглікемії позитивний скринінг діабету вимагає двох відхилених значень. Якщо рівень глюкози у плазмі натще становить 7,0 ммоль/л, а рівень глюкози у плазмі через 2 год після їди — 11,1 ммоль/л, що виходять за межі норми в одному скринінговому тесті, то діагноз ЦД є вірогідним. Якщо тільки одне відхилене значення ПГТТ відповідає критеріям діабету, тест слід повторити. Обстеження за допомогою ПГТТ одразу після пологів у стаціонарі продемонструвало кращу залученість до тестування, але так чи інакше зменшувало чутливість до діагностики. Особи із ГЦД в анамнезі повинні проходити постійний скринінг на переддіабет або ЦД 2-го типу кожні 1-3 роки, навіть якщо результати початкового 4-12-тижневого післяпологового ПГТТ є нормальними. Постійну оцінку можна проводити за допомогою будь-якого рекомендованого глікемічного тесту (наприклад, щорічний тест на HbA_{1c} , щорічний аналіз на рівень глюкози в плазмі натще або трирічний 75-грамовий ПГТТ із використанням порогових значень для невагітних).

Зміна способу життя після пологів ефективна для зниження ризику ЦД 2-го типу. Як метформін, так й інтенсивне втручання у спосіб життя запобігають або затримують прогресування ЦД у жінок із переддіабетом і ГЦД в анамнезі. Чутливість до інсуліну різко зростає з пологами. Дані показують, що потреба в інсуліні в період відразу після пологів може бути на 34% нижчою, ніж до вагітності. Чутливість до інсуліну повертається до рівня до вагітності протягом наступних 1-2 тижнів. Жінкам, які отримують інсулін, особливу увагу слід приділяти профілактиці гіпоглікемії в умовах грудного вигодовування та нерегулярного режиму сну і харчування.

АДА виокремлює наступні особливості післяпологового нагляду та ведення ЦД:

- Інсулінорезистентність стрімко знижується одразу після пологів, тому потребу в інсуліні необхідно оцінити й скоригувати, оскільки вона часто становить приблизно половину такої під час вагітності в перші кілька днів після пологів (РД С).
 - План контрацепції має бути обговорений і впроваджений у всіх категорій жінок із ЦД, які мають репродуктивний потенціал (РД А).
 - Проводити скринінг слід обов'язково у жінок із недавнім анамнезом ГЦД через 4-12 тижнів після пологів, використовуючи 75-грамовий ПГТТ (РД В).
 - Особи з надмірною вагою/ожирінням і виявленим в анамнезі ГЦД повинні отримувати інтенсивні заходи щодо зміни способу життя й/або метформін для профілактики ЦД (РД А).
 - Усім особам із діабетом рекомендовано підтримувати грудне вигодовування (РД А).
 - Грудне вигодовування рекомендовано жінкам із ГЦД в анамнезі через численні переваги, включаючи зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу в подальшому житті (РД В).
 - Особи із ГЦД в анамнезі повинні проходити скринінг на розвиток ЦД 2-го типу або переддіабету кожні 1-3 роки впродовж усього життя (РД В).
 - Особи із ГЦД в анамнезі повинні проходити прекоцепційний скринінг на ЦД і медичне спостереження для виявлення й лікування гіперглікемії та запобігання вродженим вадам розвитку (РД Е).
 - Післяпологовий нагляд має включати психосоціальну оцінку та підтримку самообслуговування (РД Е).
- Беручи до уваги безпосередні харчові та імунологічні переваги грудного вигодовування для дитини, усім матерям, у тому числі хворим на ЦД, слід підтримувати лактацію. Аналіз систематичних оглядів і метааналізів зв'язку між грудним вигодовуванням та результатами обстеження дітей виявив, що грудне вигодовування пов'язане з численними перевагами для здоров'я дітей, такими як зниження дитячої смертності внаслідок інфекційних захворювань у віці <6 міс, зменшення частоти респіраторних інфекцій у дітей віком до 2 років та астми або хрипів у дітей віком 5-18 років. Той самий аналіз показав, що грудне вигодовування було пов'язане з покращенням здоров'я матері, включаючи зниження ризику раку грудної залози, раку яєчників і ЦД 2-го типу. Слід зазначити, що лактація може підвищувати ризик нічної гіпоглікемії, що може потребувати коригування дози інсуліну.

Основною перешкодою для ефективного ведення вагітності є той факт, що у більшості випадків вона незапланована. Планування вагітності має вирішальне значення в осіб із наявним ЦД для досягнення цільових показників глікемії, оптимальних для запобігання вродженим вадам розвитку та зниження ризику інших ускладнень.

Таким чином, ГЦД є порушенням вуглеводного обміну, яке вперше діагностовано у жінки під час вагітності. Його декомпенсація, зумовлена пізньою діагностикою або невідповідним лікуванням, може спричинити діабетичну фетопатію у плода, а для матері ускладнитися такими станами, як прееклампсія та еклампсія. Для своєчасного виявлення цього патологічного стану необхідні ретельна діагностика та вибір подальшої ефективної лікувальної тактики.

Реферативний огляд підготувала Катерина Пашинська

За матеріалами: American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024) 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes — 2024. Diabetes Care 1 January; 47 (Supplement_1): S282-S294. <https://doi.org/10.2337/dc24-S015>.

Віртуальні консультації в акушерсько-гінекологічній практиці

Omnes quantum potest juva («Усім, скільки можеш, допомагай», лат.)

Надзвичайно складне сьогодення конструктивно видозмінює процес спілкування хворого з лікарем. Зокрема, повномасштабна війна внесла істотні корективи до стандартів та алгоритмів надання медичної допомоги. Сотні тисяч наших пацієнтів опинилися далеко від звичних поліклінік і лікарень, стикнулися з дуже специфічними особливостями «західної медицини», іншими підходами та стандартами діагностики й лікування, труднощами мовного бар'єру, різною ментальністю тощо. Крім того, сучасний «просунутий» пацієнт найчастіше не хоче гаяти час на очікування в коридорах медичного закладу, більш-менш тривале спілкування з медичним фахівцем, який задає різні, іноді «незручні», запитання й проводить ретельний огляд, на «нудну» здачу аналізів та тривожне очікування їхніх результатів. Отже, дедалі більшої актуальності набуває дистанційне консультування лікарів, у тому числі й акушерів-гінекологів. Пропонуємо розглянути типові питання до віртуального фахівця та проаналізувати відповіді на них.

Ключові слова: віртуальне консультування, TORCH-інфекції, вірус папіломи людини, гормональна контрацепція, рання діагностика вагітності, менструальний цикл, контрацепція.

Відразу відкинемо всі згадки про так звані форуми, де стурбовані жінки і дівчата обмінюються думками про симптоми своїх нездужань, правильність діагнозів і адекватність призначеного лікування, характерологічні особливості та особисті якості лікарів. Фахівець, який поважає себе, ніколи не проводитиме віртуальні консультації на подібній платформі, не буде непродуктивно сперечатися з войовничими неофітами, безуспішно переконувати в чомусь реальних або потенційних пацієнтів психотерапевтів і психіатрів.

На сьогодні існує чимало медичних сайтів, де заочно консультують досвідчені та кваліфіковані дипломовані лікарі – фахівці, які виявили бажання у вільний від роботи час безоплатно допомагати хворим і стражденним, або безпосередньо запрошені адміністраціями сайтів. В ідеальному варіанті проводиться попередня перевірка достовірності особистих і професійних даних та регалій консультанта; іноді для більшої переконливості та наочності для пацієнтів навіть публікуються скани освітніх документів і дипломів ескулапа.

В інтернет-мережі склалися певні правила дистанційного консультування як для пацієнтів, так і для спеціалістів. Дуже важливим є початкове орієнтування віртуальних пацієнтів. Ось приклад звернення онлайн-спеціаліста до пацієнта.

! Слід дуже чітко уявляти: будь-який візит до лікаря передбачає детальне з'ясування того, що з вами відбувається незвичайного, що турбує, що погіршує якість життя. Лікар має ретельно ознайомитися з матеріалами раніше проведених обстежень та аналізів, отримати інформацію щодо методів і результатів лікування, яке раніше проводилося. Він з'ясовує прояви можливого захворювання, уточнює, коли і в результаті чого ці симптоми з'явилися, діагноз хвороби, раніше поставлений спеціалістом, до якого звертався хворий, наскільки ефективно проводилося лікування тієї медичної проблеми, яка змушує пацієнта шукати лікарську допомогу, намітити подальші медичні заходи, надати адекватні рекомендації.

Коли лікар має загальне уявлення про проблеми пацієнта, для точного визначення захворювання або медичної проблеми (встановлення діагнозу) зазвичай необхідна додаткова інформація, насамперед отримана за результатами об'єктивного обстеження. Так, медичному спеціалісту необхідно ретельно оглянути хворого та ідентифікувати зовнішні прояви хвороби: зміни форми та кольору шкірних покривів і слизових оболонок, наявність патологічних висипів і якихось утворень або пухлин, наявність патологічних виділень із природних отворів, порушення нормальних функцій тощо. За допомогою фізикального обстеження лікар може визначити наявність патологічного збільшення лімфатичних вузлів і внутрішніх органів, болісність у тих чи інших частинах тіла, оцінити функцію та стан деяких органів.

Іноді тільки на підставі розпитування та огляду може бути встановлений попередній діагноз захворювання. Однак у більшості випадків шлях до діагнозу не завжди простий і лежить через лабораторні, функціональні, ультразвукові, рентгенологічні та інші спеціальні дослідження. Саме точний діагноз і призначення правильного лікування є основною метою звернення по медичну допомогу.

Заочна консультація лікаря

Чи можна обійтися без очної консультації лікаря та отримати повноцінні рекомендації щодо вирішення медичної проблеми заочно (наприклад, за допомогою інтернет-консультації)?

Відповідь на це питання майже завжди є лише негативною, тому будь-які заочні консультації (зокрема, в інтернеті) носять лише загальний і орієнтовний характер. Дистанційно найчастіше неможливо поставити правильний діагноз, а отже, призначити адекватне, обгрунтоване та ефективне лікування. Тільки за описаними пацієнтом симптомами або важливими (на його погляд) проявами захворювання неможливо скласти об'єктивну думку про проблему.

Існує ще безліч причин, чому в усіх випадках по реальну медичну допомогу треба звертатися тільки очно. Перерахуймо основні з них:

- людина, яка не має спеціальної медичної освіти, часто не знає, які найважливіші симптоми слід описати під час викладення своєї проблеми;
- одні й ті ж самі симптоми можуть бути характерними для різних захворювань;
- тільки на підставі окремих симптомів поставити точний діагноз здебільшого неможливо, потрібне проведення додаткових досліджень;
- однакове за назвою захворювання у різних людей може мати різний перебіг, що може вимагати різних підходів до діагностики та інших методів лікування;
- у процесі лікування потрібен належний контроль, у тому числі й з використанням об'єктивних діагностичних параметрів, утім далеко не скрізь є відповідні умови та можливості для діагностики захворювань і контролю за якістю лікування.

Але, якщо ви все ж таки вирішили скористатися віртуальною консультацією, перш ніж запитувати, спробуйте витратити трохи особистого часу і знайти відповідь самостійно: багато вже є у статтях та обговореннях попередніх питань. Іноді у лікаря-консультанта просто не буде фізичної можливості швидко відповісти на невідкладне та важливе для вас питання.

Не забувайте: письмові відповіді – це робота, досить часто вона досить складна, потребує глибоких знань, часу та труда. Лікарі консультують у свій вільний час, на добровільних засадах і за власним бажанням.

Не потрібно чекати від онлайн-фахівця конкретної оцінки дій вашого лікаря. Він із вами зустрічався, можливо, неодноразово, а лікарі-консультанти – ні. У разі відсутності у віртуального фахівця об'єктивної та повної інформації зовсім не варто ображатися, отримуючи у відповідь стандартну фразу «Рекомендована очна консультація лікаря».

Щоб отримати максимально докладну відповідь, необхідно:

- коротко та інформативно сформулювати тему питання – наприклад, «Хвороблива менструація» або «Надлишкове оволосіння»;
- вказати статі, точний вік, зріст і вагу (особливо це важливо для дитини) на момент адресування питання;
- вказати у стислій формі й конкретно: що вас турбує, у чому це конкретно проявляється, як саме і коли почалося, які ліки приймали тощо;
- якщо є результати аналізів – або опишіть їх повністю, вказавши норми лабораторій (у різних лабораторіях вони можуть відрізнятися), або прикріплюйте чіткі скани бланків із лабораторними даними.



М.В. Майоров



С.І. Жученко

А ось такі питання практично мають дуже мало шансів на конкретну відповідь при заочній консультації:

- Що робити, якщо немає можливості відвідати лікаря?
- Наші місцеві лікарі нічого не знають, не вміють і не можуть – як бути?
- Запропонуйте (або оцініть) призначену схему лікування.
- Оцініть цей препарат.
- Що зі мною? Це небезпечно? Що буде зі мною? Дайте прогноз!
- Розкажіть докладно про моє захворювання.
- Як ви ставитеся до щеплень взагалі й до конкретних методів лікування, БАДів, трав... ?

Нами проведено короткий аналіз питань, які були адресовані лікарям акушерам-гінекологам на різних електронних медичних ресурсах протягом кількох останніх років. Відвідувачів сайтів часто цікавлять теми преекцепції, діагностики та лікування безпліддя, альгодисменореї, необхідності оперативного лікування в тих чи інших випадках, перебігу вагітності та способу оптимального розродження, трактування результатів різноманітних аналізів і досліджень (захворювання, що передаються статевим шляхом, TORCH-інфекції, гормональний статус, пренатальний біохімічний скринінг, ультразвукове дослідження, доплерометрія, кардіотокографія та біофізичний профіль плода тощо).

Багато питань зумовлені не стільки «прискіпливістю» й «занудливістю» деяких пацієнток, скільки неможливістю отримати докладну та вичерпну відповідь у свого лікаря, у зв'язку із чим і виникають сумніви в правильності призначень та рекомендацій.

Деякі колеги досі дуже невпевнено орієнтуються в діагностиці TORCH-інфекцій, вважаючи підвищений рівень антитіл Ig G при нормальному рівні Ig M патологією і призначаючи зовсім не показане лікування. Це відноситься і до агресивної та нерациональної терапії безсимптомної наявності в аналізах мікро-/уреаплазми, а також носійства вірусу папіломи людини (ВПЛ) (Березовська О.П., 2011; 2012).

Чимало питань стосуються особливостей застосування **методів гормональної контрацепції**, що дозволяє зробити висновок про недостатню роз'яснювальну та інформаційну роботу окремих лікарів при призначенні цієї групи препаратів. Так, для багатьох пацієнток несподіванкою, що лякає, є «проривні» кровотечі; значна частина інтернет-аудиторії не обізнана про необхідність додаткової контрацепції на початку прийому, при пропуску прийому >36 год, при одночасному з комбінованими оральними контрацептивами використанні багатьох лікарських засобів (Майоров М.В., 2003; 2004; 2007).

Велика кількість питань присвячені ранній діагностиці вагітності (значущості суб'єктивних симптомів, актуальності, правильності застосування та достовірності різних «домашніх» тестів), можливому негативному впливу різноманітних зовнішніх факторів на перебіг вагітності (прийом лікарських препаратів, вживання алкоголю, куріння, рентгенологічні дослідження, лікування зубів тощо).

Пацієнтки часто звертаються з детальним викладом симптомів порушень менструального циклу (МЦ), інфекційно-запальних захворювань геніталій, із питаннями

щодо конкретного застосування та сумісності як різних лікарських препаратів, так і БАДів, «народних» засобів і навіть шарлатанських методів лікування.

Цікавою особливістю сучасної загальної доступності інтернету є, на наш погляд, полярильність змісту та стилю викладення запитань: від докладних, високоінтелектуальних листів, що свідчать про справжню освіченість автора, — до коротких, вкрай малограмотних за формою, орфографією та змістом.

Поширеними, на наш погляд, **тактичними помилками** деяких колег у ролі віртуальних медичних консультантів є наступні:

- Детальні теоретичні та диференційно-діагностичні міркування за уривчастими даними, наведеними заочною пацієнткою, спроби поставити діагноз і викласти прогноз.
- Рекомендують конкретних препаратів.
- Призначення схеми лікування. Слід пам'ятати, що «Omnia non pariter regum sunt omnibus arta» («Не всім одне й те саме однаково корисно», лат.). Але в деяких особливо термінових ситуаціях при повній неможливості надання безпосередньої медичної допомоги припустимо призначити конкретні лікарські препарати за принципом «з того, що є в наявності».

- Абсолютно неприпустиме жадливе залякування пацієнток, що може призвести до дуже тяжких наслідків. Нам відомі такі випадки, коли, наприклад, після яскравого опису на сайті колегою венерологом наслідків погано лікованого сифілісу пацієнт вчинив суїцид. Його листування з лікарем згодом стало надбанням інтернет-спільноти.

Продовжуючи давню традицію наших «Лікарських монологів» («Медичні аспекти здоров'я жінки», 2007, №№ 1, 5, 6), наводимо приклади відповідей на найпоширеніші питання на медичних сайтах з акушерсько-гінекологічної тематики.

Загальні питання

- Без лікарського огляду продуктивна відповідь неможлива, здогадки не мають сенсу. Рационально вирішити конкретні питання лікування заочно неможливо. Лікування, призначене навмання, може принести не користь, а шкоду.

- Причини можуть бути різними; здогадки або «список можливого» непродуктивні. Доцільний огляд гінеколога.

- Доцільним є направлення на більш високий рівень медичної допомоги, наприклад до обласної лікарні.

- Давні римляни цілком справедливо стверджували: «Ignoti nulla curatio morbi» («Не можна лікувати невідому хворобу», лат.). Тобто спочатку діагноз, а тільки потім лікування.

- Зверніться до гінеколога вищого рівня для проведення повноцінної діагностики та призначення адекватного й грамотного лікування. Заочно це здійснити неможливо.

- Раджу не займатися «самодіагностикою» і теоретичними міркуваннями, а звернутися до гінеколога для огляду та з'ясування всіх питань, що вас цікавлять. Заочно ані поставити діагноз, ані вилікувати вас неможливо. Припущення позбавлені сенсу.

- Заочно подібні питання не вирішуються. Тільки ваш лікар володіє повною інформацією для прийняття аргументованого рішення.

- Судячи з викладених симптомів, у вас досить серйозні порушення, які потребують невідкладного та кваліфікованого лікарського втручання. Припущення про можливі діагнози, як і лікування, призначене навмання, недоречно.

- Заочно вирішити вашу проблему неможливо. Необхідно проведення ретельного діагностичного пошуку для з'ясування причини порушень та їх правильної корекції.

- Це досить тривожний симптом, що вимагає невідкладного огляду гінеколога.

- Щоб не цитувати десятки сторінок, наберіть цю назву в будь-якій пошуковій системі інтернету — й отримаєте масу інформації.

Найбільш типові спеціальні питання

Вагітність

Будь-які відхилення в звичному графіку менструацій — вагомий привід для невідкладного відвідування гінеколога. Припущення і теоретичні міркування є непродуктивними.

Суб'єктивні відчуття та симптоми недостовірні. Припущення непродуктивні. Усі тести на вагітність мають сенс не раніше ніж через 2-3 дні після затримки менструації. Причин затримки, яка не пов'язана з вагітністю, не один десяток.

Термін вагітності у всьому світі визначається з першого дня останньої минулої менструації.

Лабораторна діагностика. Тракування аналізів

Лабораторії роблять аналізи за різними методиками. Лабораторії використовують різноманітні тест-системи. При виконанні деяких аналізів норму визначає сама

лабораторія — для кожної конкретної серії тест-систем. У своєму бланку лабораторія вказує норми результатів, зокрема рівнів гормонів, у відповідності до фази МЦ та терміну вагітності.

! Лікар трактує результати аналізів залежно від конкретної клінічної ситуації.

Обстежуючись навмання, ви ризикуєте даремно витратити гроші на непотрібні аналізи, а потрібні — не зробити. Обстежуватись «на всі хвороби» дуже втратно й нерационально. Наприклад, судячи з аналізів, лікар відзначить, що ви маєте довічний імунітет до перенесеної раніше краснухи, ніяке лікування не потрібне, вагітніть на здоров'я.

Без зазначення норм даної лабораторії (у різних лабораторіях вони можуть відрізнятися) та фази МЦ (або терміну вагітності) жодні коментарі не мають сенсу. Кваліфікований лікар будь-якої спеціальності ставить діагноз не тільки за скаргами, результатами аналізів або УЗД, а й за сукупністю багатьох компонентів і нюансів: скарги хворого, анамнез життя, анамнез даної хвороби, дані об'єктивного огляду, додаткових методів дослідження (аналізи, УЗД, КТ, МРТ). При призначенні лікування також враховується багато різних факторів.

Поставити діагноз, визначити необхідність лікування та призначити його лише за аналізом неможливо. Теоретичні міркування на цю тему при мінімумі даних абсолютно непродуктивні.

Пренатальна діагностика

Оцінка виключно цифр є непродуктивною. Достовірною лише спеціальна комп'ютерна програма, яка враховує різні фактори пренатального (допологового) ризику: точний термін вагітності (УЗД), вага, вік, статус курця, наявність цукрового діабету та інші показники. Серйозні лабораторії у всьому світі працюють лише так.

Медикаментозне лікування

Практично всі препарати, що вводяться в піхву, забезпечують тільки місцеву дію, не всмоктуються і в системний кровотік (отже, і до плода, і до грудного молока) не потрапляють. Те, що написано в інструкції — зазвичай пересторога фармацевтичних фірм.

Жодної доведеної ефективності будь-які БАДи не мають, тому й не зареєстровані як ліки, а мають лише санітарно-гігієнічний висновок про нешкідливість, як, наприклад, мило та шампуні.

Контрацепція

За умови регулярного лікарського контролю гормональної контрацептиви можна приймати багато років — увесь час, поки потрібна контрацепція. Жодні перерви (крім звичайних 7-денних при початку прийому наступної упаковки препарату) не потрібні. Гормональна контрацепція заочно не призначається. Це не полівітаміни, а серйозні рецептурні препарати для тривалого застосування.

Екстрена контрацепція

У разі пропуску у прийомі таблеток доцільна екстрена контрацепція — ескапел (краще) або постинор, якщо з моменту «аварії» минуло не більше 72 год. Уважно прочитайте інструкцію! Кров'яністі виділення після прийому постинору або ескапелу можуть свідчити про ефективність екстреної контрацепції, але не є обов'язковими. Чергова менструація може розпочатися вчасно або затриматися. У цьому випадку доцільний тест на вагітність. Порушення гормонального балансу після застосування екстреної контрацепції трапляються нерідко, але вони, як правило, не надто серйозні й не є критичними.

Підрахунок «небезпечних» днів МЦ (не надто надійний метод контрацепції!)

Метод 1. Тривалість МЦ (з 1-го дня менструації до першого дня наступної) розділити на 2. Нижня межа = від отриманого числа відняти 2. Верхня межа = додати 5.

Метод 2. Від кількості днів МЦ відняти 16. Отримуємо першу межу. Друга межа = додати 4. Для більшої надійності додаємо (віднімаємо) по 3 дні.

Штучне переривання вагітності

Будь-який аборт цілком реально може стати останньою вагітністю в житті жінки. Медикаментозний аборт проводиться виключно лікарем-гінекологом, який має спеціальну підготовку та відповідний сертифікат. Самостійно це робити смертельно небезпечно!

Уреа-/мікоплазма та ВПЛ

Уреа-/мікоплазма — умовно патогенна мікрофлора, яка найчастіше взагалі не потребує лікування, тим

більше громіздкого та агресивного. Особливо під час вагітності.

У 90% усіх жінок ВПЛ без будь-якого лікування елімінується протягом 2 років. На даний час не існує лікарських препаратів, що ефективно діють на ВПЛ.

Для дівчат-підлітків

Потрібна тільки очна консультація гінеколога. У цьому немає нічого страшного, особливо болісного чи «соромного», а здогадки та теоретичні міркування — непродуктивні. Кожна сучасна дівчина, тим більше користувач інтернету, повинна регулярно відвідувати гінеколога, навіть якщо немає скарг, і незалежно від того, чи вже розпочала статеве життя. Це показник наявності високого інтелекту та істинної культури. Сказати своїм подругам «Я регулярно відвідую гінеколога» у всьому цивілізованому світі вважається настільки ж звичайним і «крутим», як, наприклад, регулярне спілкування в соціальних мережах, відвідування спортзалу, наявність власного блогу, знання іноземних мов тощо.

Лікар-гінеколог індивідуально підкаже, як правильно дотримуватися загальної та інтимної жіночої гігієни, як рационально й безпечно використовувати методи запобігання вагітності та захисту від статевих інфекцій.

Безпліддя

Безпліддя є відсутність вагітності протягом 12 міс регулярного статевого життя (не рідше 2-3 разів на тиждень) без застосування того чи іншого методу контрацепції.

Поради щодо підвищення фертильності

Для підвищення можливості зачаття рекомендуємо дотримуватися кількох нескладних правил:

- статеві акти бажано здійснювати у так звані небезпечні дні (проводиться підрахунок), але не щодобово, а з одностовідною перервою;

- за 3-5 хвилин до статевого акту за допомогою гумової спринцівки, наконечник якої потрібно ввести у піхву, промити її слабким розчином питної соди (0,5 чайної ложки на 1 склянку теплої води). Тобто ввести розчин і дочекатися його витікання, потім знову ввести наступну порцію;

- статеві акти рекомендовано здійснювати в положенні з дещо піднятим тазом (можна підкласти валик або подушку) й обов'язково залишатися в цьому положенні до півгодини (щоб уникнути витікання сперми).

Для деяких осіб, які намагаються конфліктувати на сайті

- Якщо ви хочете неодмінно і терміново отримати заочно поставлений діагноз, схему лікування та прогноз на одужання, то звернувшись явно не за адресою. Вибачте, але тут консультують лікарі, а не екстрасенси. Обговорення різних «можливих варіантів» непродуктивне та неконструктивне. Ви, напевно, хочете знати точно, а не навмання?

- Сенс даного сайту — не в заочній діагностиці та лікуванні, що позбавлене здорового глузду, а в орієнтуванні пацієнтів у потрібному напрямку. Або в короткій відповіді на конкретні питання, що не потребують огляду.

- Віртуальне консультування іноді підносить несподівані сюрпризи. Ось приклад із практики.

Питання. Марія (Ужгород):

• Здрастуйте! Я вагітна, 6 місяців. Але на облік не стала. І не збираюся цього робити. Я не хочу, щоб мене оглядала, як корову, вибачте, чужа мені людина. Я ненавиджу лікарів. Через це постійно знервована, я навіть шкодую, що завагітніла. Я не знаю, що робити. Вашу відповідь я знаю наперед: мовляв, так краще (стати на облік), це ніби для мого блага та інше. Але чому так?

Відповідь. Лікар-гінеколог Майоров М.В. (Харків):

- Ваша ненависть до всіх без винятку лікарів дуже сумнівна. Невже за все життя вам не траплявся лікар, якому можна було б довіряти? Ніколи не повірю! А якщо це дійсно так — моя порада буде дещо парадоксальною: взагалі не звертайтеся до лікарів, нікому нічого не кажіть про свою вагітність, щоб «не капали на мізки», народжуйте вдома самі — із мамою, із чоловіком, співмешканцем, сусідкою, подругою... Обійдеться все благополучно — радійте, продовжуйте ненавидіти лікарів і всім розповідайте, які вони негідники і як чудово можна без них обходитися в житті. Але якщо щось погане, не дай Боже, трапиться — не шукайте потім винних, окрім себе, коханої!

Отже, віртуальні медичні консультації є важливим аспектом діяльності практикуючого лікаря акушера-гінеколога. При цьому слід завжди пам'ятати девіз: «Quidquid agis, prudenter agas et responso finem» («Що б ти не робив, роби розумно і май на увазі результат», лат.).

Список літератури знаходиться в редакції.

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!



В.І. Горвий, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова,
Л.Ю. Трифонюк, д. філос. н., доцент, Рівненська обласна клінічна лікарня

Лікування нейрогенного нетримання сечі у жінок

У статті розглянуто етіологію та патофізіологію нейрогенного нетримання сечі у жінок. Представлено основні принципи та методики початкового і спеціалізованого лікування даної патології.

Ключові слова: нейрогенне нетримання сечі у жінок, нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів, детрузорно-сфінктерна диссинергія, гіперактивний сечовий міхур, нейростимуляція, ентероцистопластика.

Основними функціями нижніх сечових шляхів, зокрема сечового міхура (СМ) та сечівника, які забезпечують акт сечовипускання, є накопичення та виділення сечі. Ці функції регулюються нервовою системою (центральною та периферичною), яка координує активність СМ (детрузора) і сфінктерного апарату сечівника (уретри). Тому будь-яке порушення іннервації нижніх сечових шляхів на різних рівнях призводить до порушення акту сечовипускання, функцій наповнення та спорожнення з відповідною симптоматикою.

Під терміном «нейрогенний сечовий міхур» розуміють дисфункцію СМ внаслідок порушення його іннервації. Сьогодні замість цього терміну використовують термін «нейрогенна дисфункція нижніх сечових шляхів» (НДНСШ), оскільки при порушенні іннервації СМ має місце і порушення іннервації та функції сфінктерного апарату уретри. НДНСШ включає стани, які зумовлені вродженими або набутими ураженнями різних рівнів нервових шляхів, що забезпечують функцію довольного сечовипускання та утримання сечі. НДНСШ супроводжується порушенням функції детрузора (гіпер-, гіпоактивність, відсутність

активності – аконтрактильність), сфінктерного апарату уретри (гіпер-, гіпоактивність), а також детрузорно-сфінктерною диссинергією (ДСД). ДСД – спорожнення СМ (детрузора) виникає одночасно з мимовільними скороченнями сфінктерного апарату уретри. Вид НДНСШ при неврологічних захворюваннях визначається локалізацією та характером патології.

На рис. 1 представлена класифікація НДНСШ Європейської асоціації урології (EAU, 2024), яка базується на класифікації Н. Madersbacher (1990) [2, 3, 14, 15, 18]. Остання дозволяє орієнтовно, без виконання уродинамічних досліджень встановити вид НДНСШ і вибрати відповідне початкове лікування. Класифікація є універсальною (підходить до будь-якого неврологічного захворювання та травми), хоча не на 100% дозволяє визначити дисфункцію детрузора та сфінктерного апарату уретри. Це пов'язано із політопністю ураження нервових структур при деяких захворюваннях (наприклад, при розсіяному склерозі) та нейропластичністю нейронів із відновленням функції (частковою або повною) детрузора і сфінктерного апарату уретри (наприклад, при спинномозковій травмі).

Характер дисфункцій нижніх сечових шляхів (детрузор, сфінктерний апарат уретри) при неврологічних захворюваннях та травмах залежно від локалізації патології представлено на рис. 2, а етіологія НДНСШ залежно від рівня ураження – у табл. 1.

Нейрогенне нетримання сечі є порушенням функції наповнення СМ. Фізіологію утримання сечі в СМ та патофізіологію нетримання сечі представлено на рис. 3. У чоловіків і жінок основними видами нетримання сечі є стресове, імперативне та змішане, на які припадає до 90-95% усіх випадків нетримання сечі (рис. 4). У хворих із нейрогенною дисфункцією сечових шляхів нетримання сечі зумовлене гіперактивністю детрузора (нейрогенне імперативне нетримання сечі), ДСД, гіпоактивністю та аконтрактильністю детрузора із переповненням СМ (парадоксальне нетримання сечі), недостатністю функції сфінктерного апарату уретри (нейрогенне стресове нетримання сечі) (рис. 5).

Функціональний стан детрузора та сфінктерного апарату уретри при нейрогенній дисфункції сечових шляхів встановлюють за допомогою уродинамічних та відеоуродинамічних досліджень [6, 9, 10, 12]. При супрапонтинних ураженнях імперативне нетримання сечі зумовлене



В.І. Горвий



Л.Ю. Трифонюк

нейрогенною гіперактивністю детрузора через втрату контролю кортикальних центрів над рефлексом сечовипускання. При спінальних ураженнях нетримання спричинене нейрогенною гіперактивністю детрузора, а також ДСД. При субсакральних ураженнях нетримання сечі зумовлене підвищенням тиску у переповненому СМ із розтягненням його шийки, виникненням парадоксальної ішуриї (парадоксального нетримання сечі). При субсакральних ураженнях також мають місце випадки нейрогенного стресового нетримання сечі через гіпоактивність сфінктерного апарату уретри.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з утримання сечі

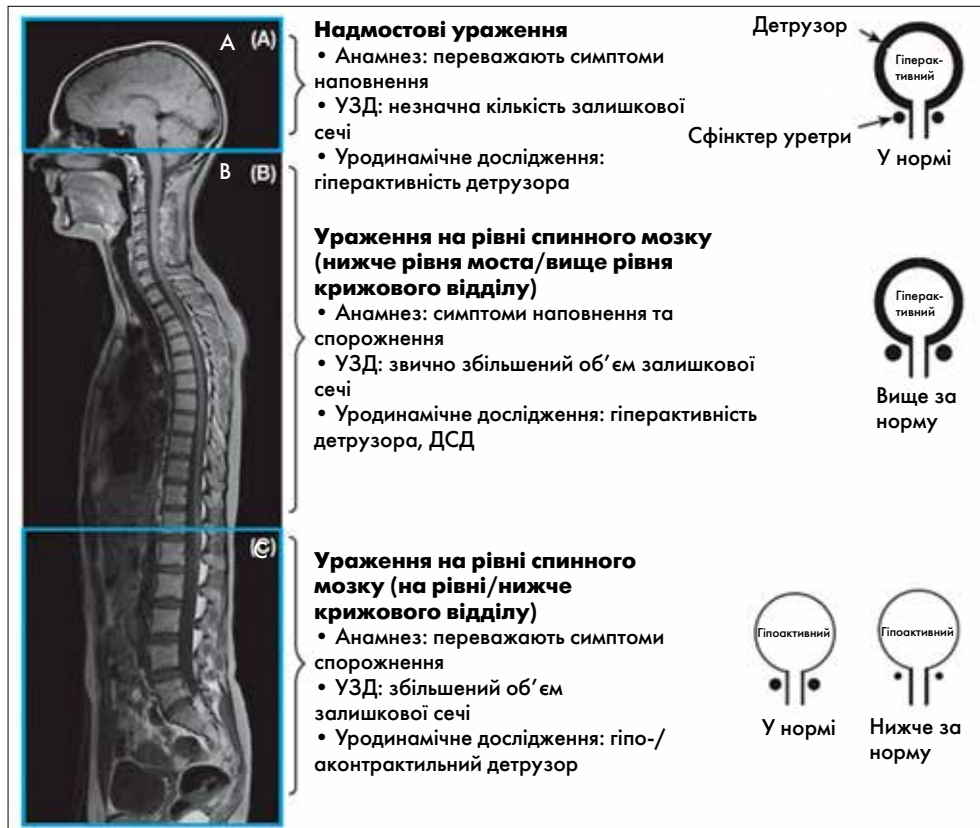


Рис. 1. Характер дисфункцій нижніх сечових шляхів при неврологічних захворюваннях і травмах залежно від локалізації патології. Із правого боку схематично представлено очікуваний стан нижніх сечових шляхів («детрузор – сфінктер») [1, 4, 14]

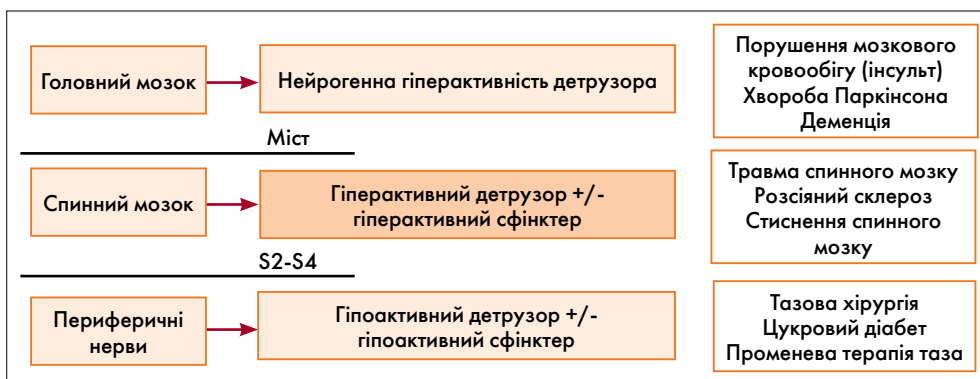


Рис. 2. Характер дисфункцій нижніх сечових шляхів (детрузор, сфінктер уретри) при неврологічних захворюваннях і травмах залежно від локалізації патології [2, 3]

Таблиця 1. Етіологія НДНСШ залежно від рівня ураження [19, 20, 27]

Рівень ураження / Причини	Медичні	Хірургічні	Дегенеративні	Вроджені
Супрапонтинні	Порушення мозкового кровообігу (інсульт) Розсіяний склероз	Пухлини Травма	Хвороба Паркінсона	Церебральний параліч Гідроцефалія
Інфрапонтинні – супрасакральні	Розсіяний склероз Інфекція Склероз	Травма	Пролапс дисків Стеноз хребтового каналу Спина сухотка	Спинномозкова грижа
Інфрасакральні	Оперізуючий лишай	Пухлини Травма	Спина сухотка	Агенезія крижової кістки
Периферичні	Цукровий діабет Медикаментозна нейропатія	Операції на товстому кишечнику, прямій кишці та внутрішніх статевих органах		Мієломенінгоцеле

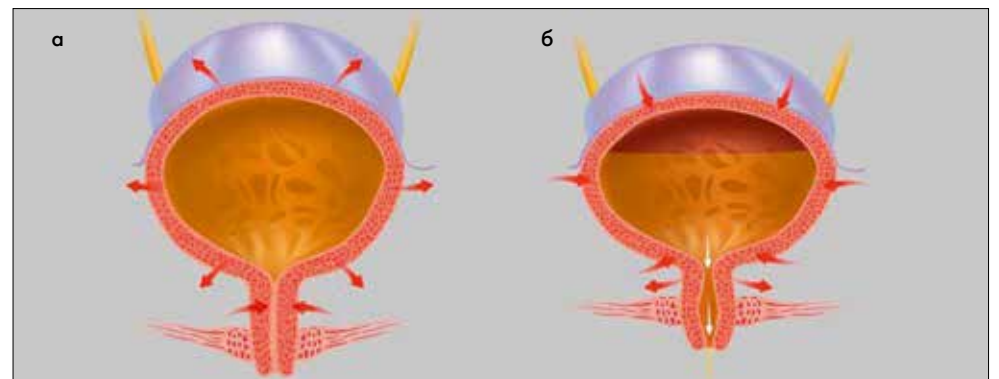


Рис. 3. У нормі утримання сечі в наповненому СМ відбувається за рахунок збереженої сфінктерної функції уретри та відсутності спонтанних або спровокованих скорочень детрузора (а); при гіперактивності детрузора (ідіопатичній або нейрогенній) імперативне (ургентне) нетримання сечі відбувається за рахунок спонтанних чи спровокованих скорочень детрузора (б), при цьому внутрішньоміхуровий тиск перевищує нормальний або знижений внутрішньоуретральний тиск (при поєднаному порушенні сфінктерної функції уретри – так зване змішане нетримання сечі)

Продовження на стор. 26.

В.І. Горвий, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Л.Ю. Трифонюк, д. філос. н., доцент, Рівненська обласна клінічна лікарня

Лікування нейрогенного нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 25.

(ICS, 2010, 2023) [16, 17], Міжнародної консультації з нетримання сечі (ICI, 2017) [17], нетримання сечі є

симптоматичним діагнозом. На початковому етапі обстеження хворої з нетриманням сечі лікар будь-якої

спеціальності, у тому числі й спеціаліст із нетримання сечі (уролог, акушер-гінеколог, нейроуролог), на підставі скарг хворої, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, а також лабораторних методів діагностики повинен спочатку встановити вид нетримання сечі, ступінь його тяжкості та можливу причину (внаслідок сфінктерної недостатності уретри чи детрузорної гіперактивності). Від цього залежатиме правильний вибір методу та ефективність початкового лікування. Стосовно нейрогенного нетримання сечі, то на етапі початкового обстеження ICI (2017) рекомендує використовувати інвазивну уродинаміку (цистометрію, профілометрію уретри та ін.) для визначення функціонального стану детрузора та сфінктерного апарату уретри. Тому хворих із нейрогенним нетриманням сечі слід одразу направляти до спеціаліста з нетримання сечі з метою уникнення помилок у діагностиці та лікуванні на початковому етапі. Звичайно, лікувати пацієнтів із нейрогенним нетриманням сечі необхідно у співпраці з неврологом.

На схемі 1 представлено алгоритм початкової діагностики та лікування хворих із нейрогенним нетриманням сечі за рекомендаціями ICI та ICS (2017, 2023). Ступені рекомендацій (СР) лікування (А-Д) представлені згідно з Оксфордською системою (2011).

Початкове лікування

Стресове нетримання сечі внаслідок сфінктерної недостатності з незначним об'ємом залишкової сечі

При ураженні периферичних нервів, сакрального відділу хребта та кінського хвоста спинного мозку відмічають нейрогенне нетримання сечі на фоні сфінктерної недостатності уретри. Таким хворим на початковому етапі лікування рекомендують модифікацію поведінки (СР – С) та використання зовнішніх механічних пристроїв (СР – В).

Модифікація поведінки

Близько 30% жінок із нетриманням сечі мають надмірну вагу, а тому в них постійно підвищений (у положенні стоячи) внутрішньочеревний і внутрішньоміхуровий тиск; останній призводить до виснаження утримуючих сечу механізмів (сфінктерного апарату уретри). Перш за все жінці необхідно нормалізувати масу тіла. Лікування хронічних бронхітів, відмова від паління, усунення закрепів, зменшення випадків кашлю сприяють зниженню внутрішньочеревного тиску та випадків нетримання сечі. Жінкам із нейрогенною гіперактивністю детрузора та імперативним нетриманням сечі необхідно виключити з раціону продукти харчування, які сприяють сечовиділенню та підвищують тонус детрузора (кава, шоколад, спиртні напої, гострі страви – кислі овочі, фрукти та соки з них, приправи). Поведінкова терапія для нейроурологічних хворих включає також зміну ритму сечовипускань. Пацієнти мають спорожнювати СМ частіше, ніж зазвичай, щоб уникнути імперативного нетримання сечі. Для цього лікар оцінює шоденний сечовипускань хворої та призначає режим сечовипускань через коротші проміжки часу.

У нормі акт сечовипускання відбувається до восьми разів на день, а вночі (із 11 вечора до 7 ранку) – не більше одного разу. При нейрогенній та ідіопатичній гіперактивності детрузора з або без імперативного нетримання сечі хворі спорожнюють СМ значно частіше. Мета тренінгу СМ – відновити нормальний режим його спорожнення шляхом покращення контролю над ним з боку центральної нервової системи. Для цього лікуючий лікар на основі даних щоденника сечовипускань хворої складає індивідуальний графік спорожнення СМ. Наприклад, якщо жінка спорожнює СМ щогодини, то, згідно з графіком, інтервал між сечовипусканнями збільшують кожний тиждень на 15 хвилин для досягнення необхідного інтервалу. Тренінг СМ необхідно поєднувати із вправами за А. Кегелем для зміцнення м'язів тазового дна та рефлекторного гальмування детрузорних скорочень. Пацієнти починають самостійно регулювати функцію СМ, приглушуючи імперативні позиви до сечовипускання. Такий тренінг більш ефективний у хворих із ідіопатичним гіперактивним СМ (ГАСМ), але його варто спробувати й у пацієнтів із нейрогенною гіперактивністю детрузора [29]. Вправи для зміцнення м'язів тазового дна цінні при лікуванні не лише стресового нетримання сечі, а й змішаного та імперативного на фоні ГАСМ. Вправи для зміцнення м'язів тазового дна слід спробувати й у нейроурологічних хворих із нейрогенною гіперактивністю детрузора та нейрогенним імперативним нетриманням сечі. Методика проведення вправ описана в попередніх публікаціях [1, 4].

В останні 20 років жінкам із нетриманням сечі урогінекологи почали рекомендувати використовувати піхвові конуси

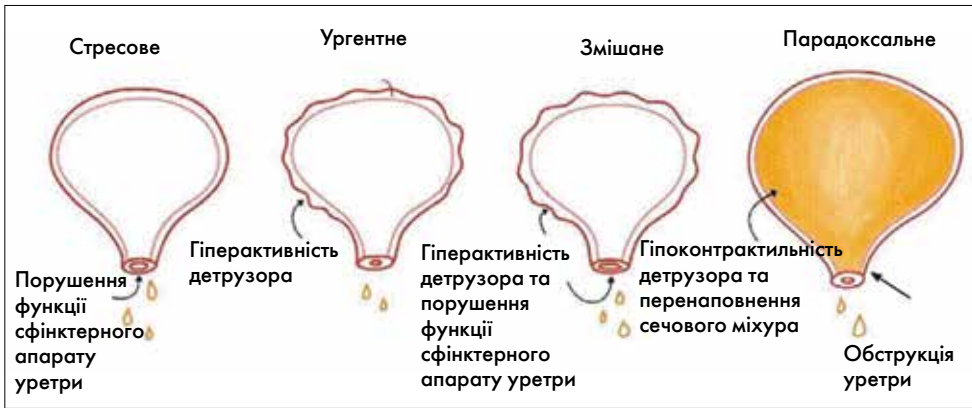


Рис. 4. Етіологія основних видів нетримання сечі [3, 4]

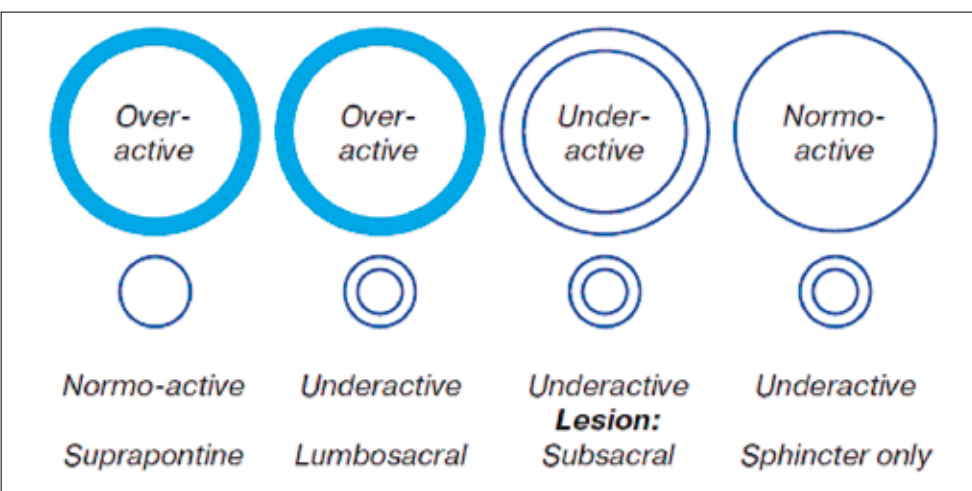


Рис. 5. Патофізіологія нейрогенного нетримання сечі [2, 3, 24, 27]

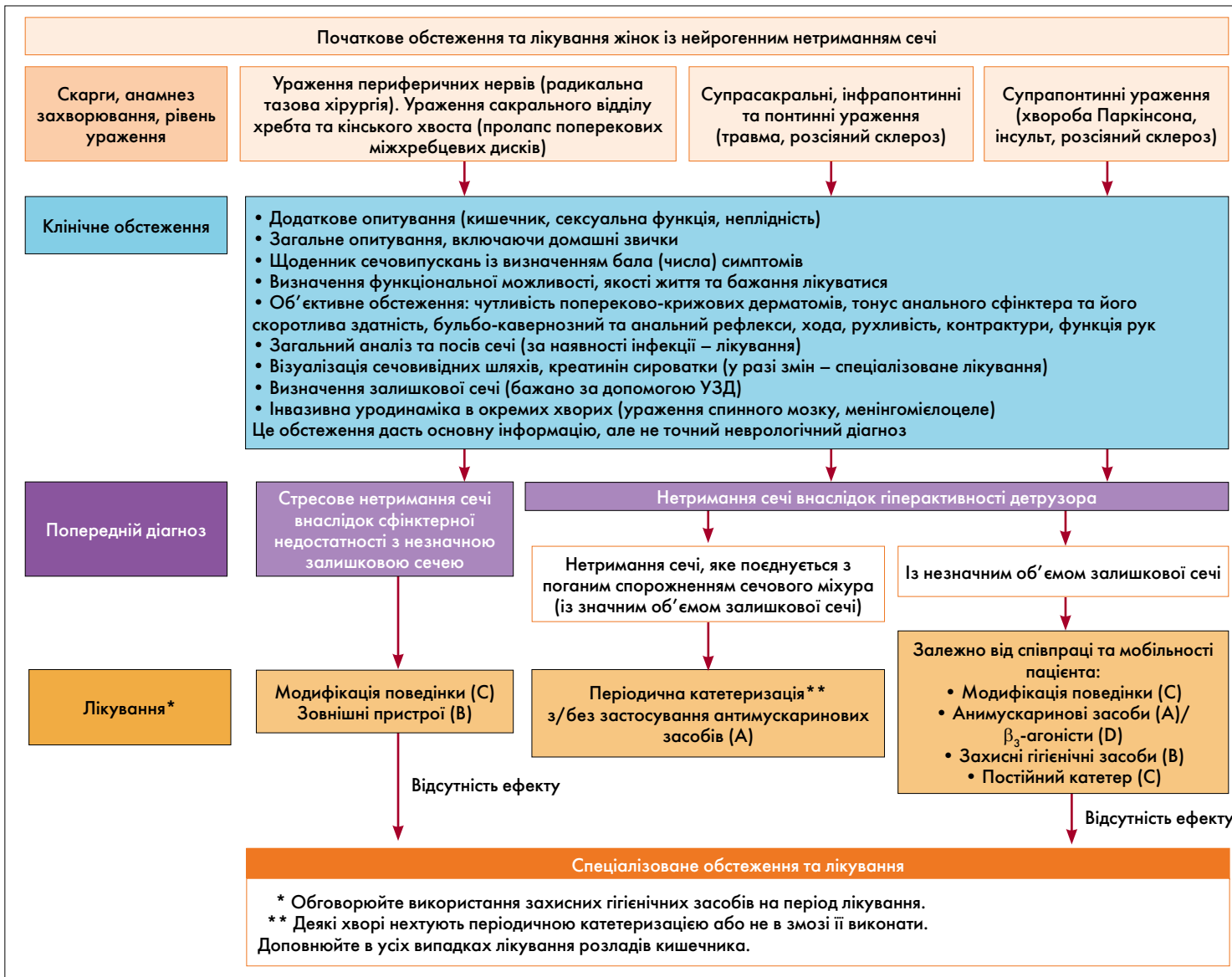


Схема 1. Початкове обстеження та лікування хворих із нейрогенним нетриманням сечі згідно з рекомендаціями ICI та ICS (2017, 2023)

- А** – результати отримані при проведенні добре спланованих клінічних досліджень, як мінімум одне з яких було рандомізованим.
- В** – результати отримані при проведенні добре спланованих нерандомізованих клінічних досліджень.
- С** – результати отримані при проведенні неекспериментального дослідження (порівняльного або дослідження окремих випадків).
- Д** – клінічні дослідження належної якості не проводилися, думка експертів.

вагою від 10 до 100 г для зміцнення м'язів тазового дна (подібно піхвовому тампону). Шляхом скорочення м'язів тазового дна, уретровагінального сфінктера конус утримується в піхві протягом 10-30 хвилин у вертикальному положенні жінки та при ходьбі. У міру зміцнення м'язів застосовують конуси більшої ваги або вводять більшу вагу в порожнину конуса. Після вправ із конусами жінка може робити вправи за А. Кегелем. Піхвові конуси показані також жінкам із початковими ступенями пролапсів тазових органів, а також із сексуальною дисфункцією.

Ефективність вправ за А. Кегелем значно підвищується при застосуванні методу біологічного зворотного зв'язку. Метод базується на фундаментальному законі: ефективне функціонування будь-якої біологічної системи залежить від повернення інформації про її роботу. Це положення стосується також впливу на системи та органи людини, які знаходяться під вольовим контролем. Ефективність лікування значно підвищується, якщо хвора контролює фізіологічні процеси в організмі та свідомо сприяє їх зміні в необхідному напрямку. А. Кегель у якості біологічного зворотного зв'язку використовував вагінальний перінеометр. Сьогодні при проведенні біологічного зворотного зв'язку застосовують вагінальні, анальні або промежні датчики [1, 4]. У домашніх умовах частіше використовують візуальний контроль або вагінальні датчики. Індикатор приладу, який зміщується при скороченні м'язів тазового дна й помітний

для жінки, дозволяє їй ефективно проводити та контролювати процес зміцнення м'язів тазового дна. При цьому піхвові прилади та зовнішні індикатори можуть бути різної форми та конструкції. Тривалість лікування становить від 1 до 3 місяців залежно від результатів та мотивації хворої.

Зовнішні механічні пристрої

Зовнішні механічні пристрої для збору сечі у жінок складаються із чохла (футляра), який одягають поверх статевих губ, та дренажної трубки, по якій сеча відводиться у резервуар (рис. 6). Зовнішні пристрої виготовляють із силікону, латексу, полівінілхлориду та поліуретану [22]. Зовнішні пристрої дозволяють уникати катетеризації СМ та розвитку інфекцій сечових шляхів. Змінюють пристрій щоденно, сечоприймач (резервуар) – кожні 2-6 днів. Зовнішній жіночий пристрій із активною аспірацією сечі представлений на рис. 7.

Нетримання сечі внаслідок гіперактивності детрузора

При супрапонтинних (надмостових) ураженнях нервової системи (хвороба Паркінсона, інсульт, розсіяний склероз та ін.), супрасакральних, інфрапонтинних та понтинних ураженнях (травма, розсіяний склероз та ін.) у хворих має місце нейрогенне нетримання сечі на фоні нейрогенної гіперактивності детрузора. Визначення кількості залишкової сечі також має велике значення для вибору початкового

лікування у пацієнтів із нейрогенним нетриманням сечі.

Хворим із нейрогенною гіперактивністю детрузора (із або без імперативного нетримання сечі) та незначною кількістю залишкової сечі на початковому етапі призначають лікування, яке включає:

- модифікацію поведінки (СР – С);
- антимускаринові засоби (СР – А), β_3 -агоністи (СР – D);
- захисні гігієнічні засоби (СР – В);
- встановлення постійного уретрального катетера (СР – С).

Для лікування нейрогенної гіперактивності детрузора застосовують антимускаринові препарати, які блокують парасимпатичну активність СМ, збільшують його ємність і зменшують епізоди нетримання сечі. При лікуванні нейрогенної гіперактивності детрузора для досягнення максимального ефекту необхідні більш високі дози антимускаринових препаратів, ніж у хворих із ідіопатичною гіперактивністю детрузора [14, 19, 20, 28]. У табл. 2 представлені препарати, які застосовують для лікування синдрому ГАСМ ідіопатичної та нейрогенної етіології.

Таблиця 2. Антимускаринові та інші препарати, які застосовують для лікування синдрому ГАСМ ідіопатичної та нейрогенної етіології в Україні [1, 4]

Препарат	РД	СР
Антимускаринові препарати:		
• Толтеродин	1	A
• Троспію хлорид	1	A
• Соліфенацин (нігісем, везикар)	1	A
Препарати зі змішаним механізмом дії:		
• Оксібутинін (сібутін)	1	A
Антидепресанти:		
• Іміпрамін	3	C
• Дулоксетин	2	C
Агоністи β_3 -адренорецепторів:		
Мірабегрон (бетмига)	1	B

Примітка: РД – рівень доказовості; СР – ступінь рекомендацій.

Захисні гігієнічні засоби у жінок із нетриманням сечі представлені в попередніх публікаціях [1, 4]. Постійний уретральний катетер є альтернативою застосування захисних абсорбуючих гігієнічних засобів у жінок із нейрогенним нетриманням сечі. Жінки переносять його краще, ніж чоловіки, значно рідше виникає уретрит, цистит, пієлонефрит. У чоловіків ЕАУ (2024) [14] рекомендує використовувати уретральні катетери № 12-16 Ch, у жінок застосовують уретральні катетери № 16-18 Ch. Бажано використовувати силіконові уретральні катетери Фолея, оскільки вони рідше інкрустуються солями й не викликають алергічні реакції подібно латексним. Для профілактики інфекцій сечових шляхів застосовують сечоприймачі із закритою системою та рослинний уроантисептик перорально. Через інкрустацію каналу та обтурацію катетери замінюють через місяць. Для своєчасної діагностики інфекцій сечових шляхів у таких хворих виконують загальний аналіз та посів сечі. Для зменшення неприємних і больових відчуттів через наявність уретрального катетера застосовують оксібутинін або інший антимускариновий препарат. У разі побічних ефектів від антимускаринового засобу застосовують агоніст β_3 -адренорецепторів.

При ураженнях спинного мозку вище крижового відділу хребта та нижче моста або мостових ураженнях (травма, розсіяний склероз, менінгомієлоцеле та ін.) у хворих із нейрогенним нетриманням сечі має місце нейрогенна

гіперактивність детрузора та підвищення функції сфінктерного апарату уретри, що проявляється ДСД. У таких хворих має місце ризик ураження верхніх сечових шляхів із розвитком уретерогідронефрозу, інфекційних ускладнень та ниркової недостатності [26]. Якщо підвищення функції сфінктерного апарату уретри переважає гіперактивність детрузора, виникає неповне спорожнення СМ із затримкою сечі в міхурі, що сприяє виникненню інфекційних ускладнень сечових шляхів. За наявності великої кількості залишкової сечі хворим із нетриманням на фоні переповнення СМ на початковому етапі лікування призначають періодичну катетеризацію (самокатетеризацію) міхура з або без поєднання із прийомом антимускаринових засобів (СР – А). Важливий постійний моніторинг залишкової сечі за допомогою амбулаторного портативного ультразвукового апарату. Періодичну катетеризацію СМ у стаціонарних чи амбулаторних умовах виконує медична сестра або ж сам пацієнт. Для цього застосовують стерильні одноразові уретральні еластичні катетери (рис. 8-10). Незважаючи на більший ризик розвитку інфекцій сечових шляхів і/або бактеріурії, чиста самостійна періодична катетеризація СМ є альтернативою стерильній. Необхідно попереджати хворих, що якщо кількість сечі, яка видаляється через катетер, перевищує 400 мл, катетеризацію СМ необхідно проводити 4-6 разів на день; якщо кількість сечі становить 300-400 мл, то катетеризацію слід проводити 3 рази на день; 200-300 мл – 2 рази на день; 100-200 мл – 1 раз на день [3, 14, 27].

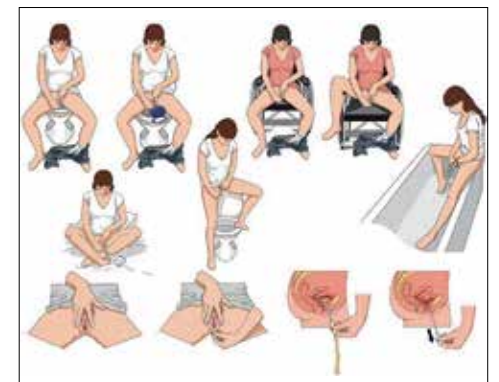


Рис. 8. Етапи виконання чистої самостійної періодичної катетеризації СМ у жінок [20]

За відсутності ефекту від початкового лікування нейрогенного нетримання сечі хворих направляють до спеціалізованого урологічного (нейроурологічного) відділення, яке оснащено уродинамічною (відеоуродинамічною) апаратурою для визначення функціонального стану детрузора та сфінктерного апарату уретри. На схемі 2 представлено алгоритм спеціалізованої діагностики та лікування хворих із нейрогенним нетриманням сечі згідно з рекомендаціями ICI та ICS (2017, 2023) [16, 17].

Спеціалізоване лікування

Нетримання сечі внаслідок гіперактивності детрузора

При супрапонтинних ураженнях нервової системи (хвороба Паркінсона, інсульт, розсіяний склероз та ін.), супрасакральних, інфрапонтинних та понтинних ураженнях (травма, розсіяний склероз та ін.) у хворих має місце нейрогенний ГАСМ та нетримання сечі на ґрунті нейрогенної гіперактивності детрузора. Обстеження має включати уродинамічне дослідження з відеоуродинамікою, особливо у випадках, якщо планується хірургічне втручання на СМ. Обов'язково проводять

Продовження на стор. 28.



Рис. 6. Будова зовнішнього жіночого пристрою для збору сечі [3]

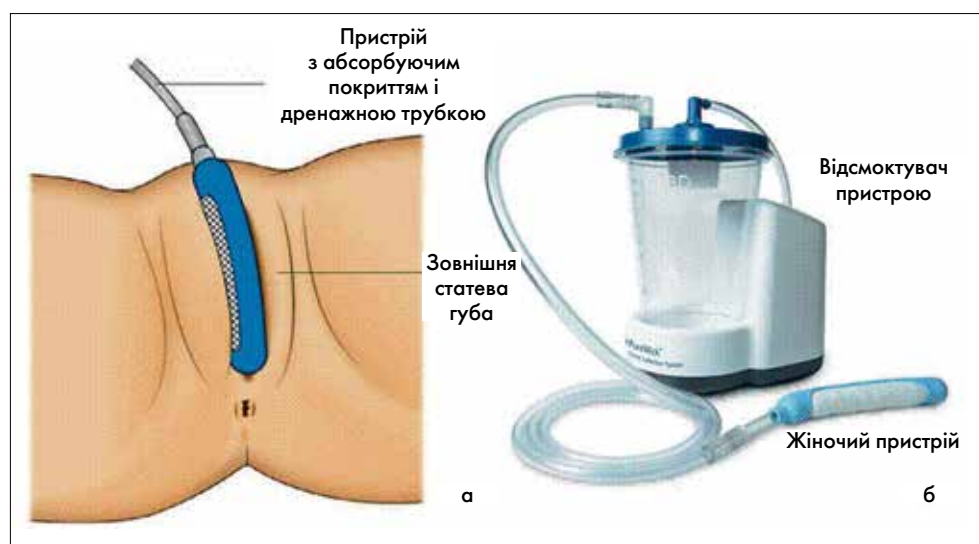


Рис. 7. Будова зовнішнього жіночого пристрою з активною аспірацією сечі (а, б) [3]

В.І. Горовий, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, Л.Ю. Трифонюк, д. філос. н., доцент, Рівненська обласна клінічна лікарня

Лікування нейрогенного нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 25.

	Стерильність	Асептичність (визначення EAU)	Асептичність (визначення EAUN)	Зазвичай називають асептичною			Чиста
Оточення	Стерильне	Нестерильне	Нестерильне	Нестерильне	Нестерильне	Нестерильне	
Катетер	Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний одноразовий	Стерильний в упаковці	Стерильний	Повторного використання
Лубрикант	Стерильний	Стерильний/антисептик	Стерильний	Стерильний	Антисептичний (хлоргексидиновий)	Без лубриканта	Стерильний, антисептичний, без антисептика, без лубриканта
Рукавички	Стерильні	Стерильні	Стерильні	Стерильні	Нестерильні	Без рукавичок	Без рукавичок
Догляд за катетером							Миття водою, зберігати у сухому місці
Гігієна рук	Стерильні рукавички	Стерильні рукавички	Стерильні рукавички	Рукавички	Миття з милом	Миття з милом	Миття з милом
Гігієна геніталій	Дезінфекція	Дезінфектант	Дезінфектант або вода з милом	Дезінфектант	Вода або вода з милом	Вода або вода з милом	Вода або вода з милом
Контакт із катетером та геніталіями	Стерильними рукавичками	Стерильними рукавичками	Стерильними рукавичками або стерильними рукавичками та пінцетом	Стерильними рукавичками	Без торкання/торкання рукавичками та пінцетом	Контакт геніталій з рукавичками	Контакт із катетером без рукавичок, але ніколи не торкатися частини катетера, яку вводять у СМ

Примітка: асептичний – вільний від збудників; антисептик – протимікробний агент, який застосовують для зменшення можливості виникнення інфекції у тканинах/шкірі.

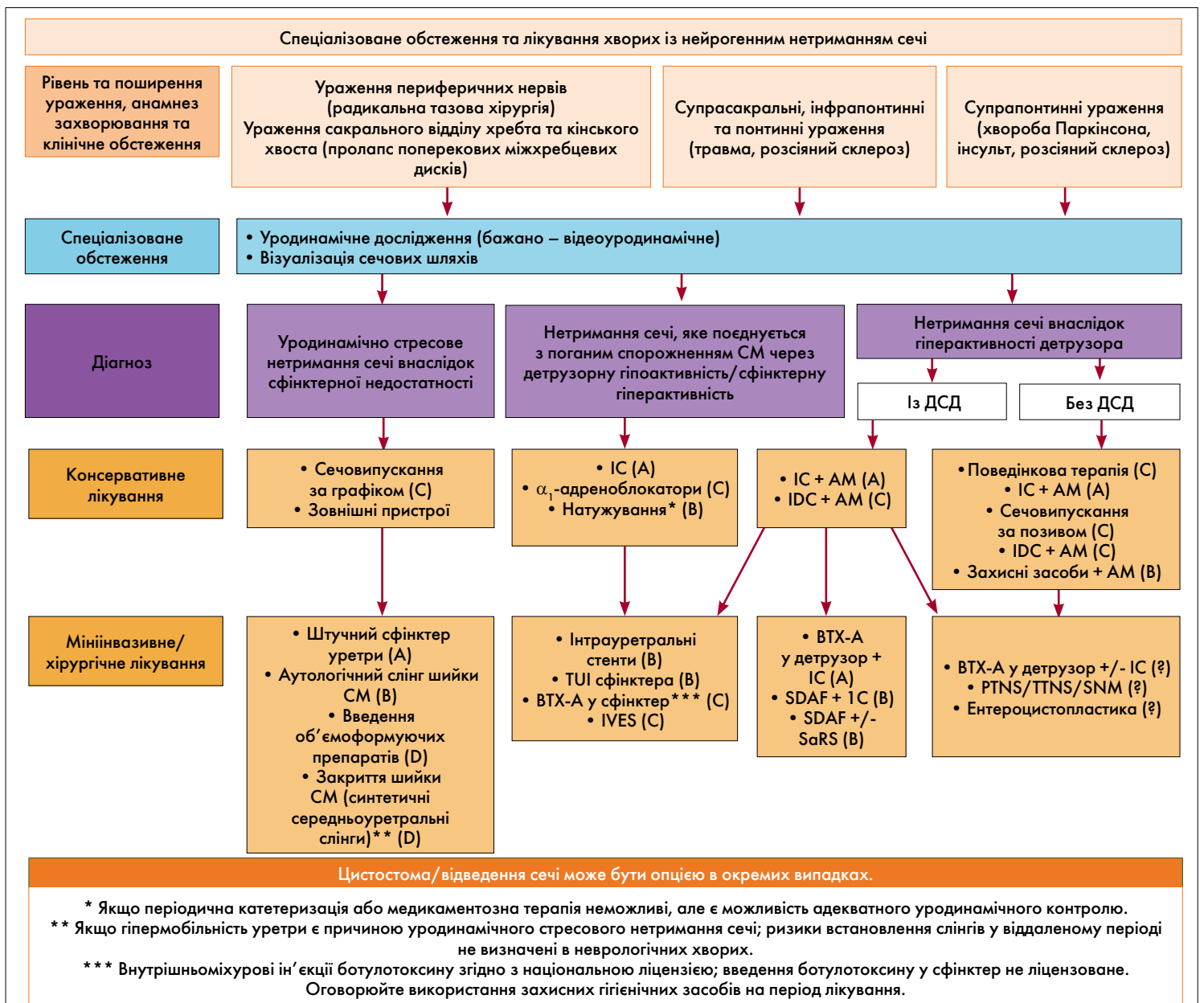
Рис. 9. Методики періодичної катетеризації СМ в нейроурологічних хворих у деталізованому варіанті згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологічних медичних сестер (EAUN, 2013) [3, 8, 20]



Рис. 10. Набори компактних упаковок зі стерильними гідрофільними жіночими еластичними катетерами та гелем для періодичної катетеризації (самокатетеризації) СМ [3]

візуалізацію верхніх сечових шляхів для виключення або встановлення їх ураження у вигляді уретерогідронефрозу, міхурово-сечовідних рефлюксів, а також наявності конкрементів у нирках. Відеоуродинамічне дослідження (комбінація цистометрії наповнення, дослідження показника «тиск/потік» у поєднанні з візуалізацією нижніх сечових шляхів) є золотим стандартом при обстеженні хворих із НДНСШ (рис. 11) [17]. Дослідження дозволяє розмежувати пацієнтів із ДСД та без неї. Пріоритетними рішеннями при менеджменті хворих із НДНСШ та нейрогенним нетриманням сечі є захист верхніх сечових шляхів від підвищеного внутрішньоміхурового тиску та міхурово-сечовідних рефлюксів (профілактика інфекцій сечових шляхів та сепсису), лікування нетримання сечі, відновлення (покращення) функції нижніх сечових шляхів та покращення якості життя хворих [3, 10, 19, 25, 28].

У разі нейрогенної гіперактивності детрузора без ДСД на спеціалізованому етапі лікування застосовують поведінкову терапію (СР – С), періодичну катетеризацію СМ в поєднанні із антимускариновими засобами (СР – А), тригерне сечовипускання (сечовипускання за позивом) (СР – С), встановлення постійного уретрального



Примітки: AM – антимускаринові засоби; SDAF – сакральна деаферентація; SaRS – стимуляція передніх крижових корінців; IC – періодична катетеризація; TUI – трансуретральне розсічення; IDC – постійний уретральний катетер; BTX-A – ботулінічний токсин А; IVES – інтравезикальна електростимуляція; PTNS – черезшкірна тибіальна нейростимуляція; TTNS – нашкірна тибіальна нейростимуляція; SNM – сакральна нейромодуляція.

Схема 2. Спеціалізоване обстеження та лікування хворих із нейрогенним нетриманням сечі згідно з рекомендаціями ICI та ICS (2017, 2023)

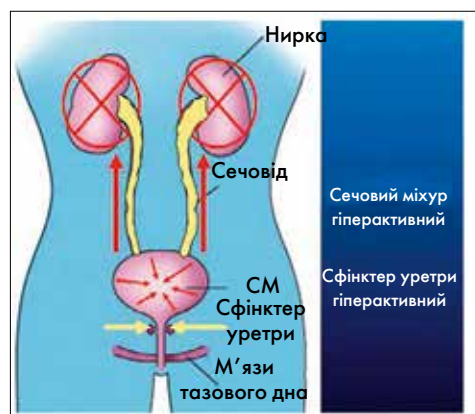


Рис. 11. ДСД при НДНСШ характеризується одночасним скороченням детрузора та зовнішнього сфінктера уретри у фазу сечовипускання з підвищенням внутрішньоміхурового тиску, виникненням міхурово-сечовідних рефлексів сечі, розширенням верхніх сечових шляхів, розвитком пієлонефриту та ниркової недостатності

катетера в поєднанні з антимускариновими засобами (СР – С), засоби захисту шкіри від сечі в поєднанні з антимускариновими засобами (СР – В). Мініінвазивне/хірургічне лікування включає введення ботулотоксину в детрузор та за необхідності періодичну катетеризацію СМ, через та на шкірну тибіальну нейростимуляцію/сакральну нейростимуляцію та ентероцистопластику.

Тригерне (викликане) сечовипускання – забезпечення скорочення СМ та збалансованого сечовипускання за допомогою екстрацептивних стимулів: постукування по надлобковій ділянці, шкрябання шкіри стегон та промежини, стискання шкіри калитки, ректальні пальцеві маніпуляції, стиснення головки статевого члена та ін. Екстрацептивні стимули збуджують рефлекс сечовипускання, сприяють скороченню детрузора та здійсненню акту сечовипускання. Тригерне сечовипускання проводять після уродинамічних (відеоуродинамічних) досліджень, які дозволяють виключити високий внутрішньоміхуровий тиск. Тригерне сечовипускання дозволяє зменшити кількість епізодів нейрогенного нетримання сечі і виконується при ураженні верхнього мотонейрона (супрасакральні ураження та захворювання спинного мозку) та інтактному нижньому мотонейроні (сакральні та інфрасакральні ураження та захворювання спинного мозку).

Введення ботулотоксину (БТХ) у детрузор

Ботулотоксин – один із сильніших біологічних токсинів, який продукується *Clostridium botulinum*. Свою назву ботулотоксин отримав від збудника *Clostridium botulinum*, який викликає гостре інфекційне захворювання, що зумовлене ураженням нервової системи токсинами цього мікроорганізму і характеризується парезами та паралічами позмугованої й непосмугованої мускулатури. На даний момент за антигенними властивостями виділяють сім серологічних штамів збудника (А, В, С, D, E, F, G). Епідеміологічну небезпеку становлять лише п'ять штамів, із яких найчастіше зустрічаються штами А, В та Е. Здатність ботулотоксину блокувати передачу нервових імпульсів у синапсах почали використовувати в неврології, гастроентерології, урології, проктології та косметології. Уперше в урології ботулотоксин застосував D. Dykstra et al. у 1988 році для лікування ДСД у хворих із ураженням спинного мозку. В урологічній практиці застосовують ботокс (США), диспорт (Франція), ксеомін (Німеччина), лантокс (Китай). Ці препарати містять ботулотоксин типу А.

Механізм дії ботулотоксину базується на пресинаптичній блокаді звільнення

ацетилхоліну в стінці СМ, що призводить до хімічної денервації гладеньких м'язових волокон детрузора. Клінічним ефектом такої дії є розслаблення детрузора, збільшення його об'єму, зменшення імперативних позивів до сечовипускання та імперативного нетримання сечі. Клінічний ефект після ін'єкції ботулотоксину проявляється через декілька днів, що пов'язано із повільним процесом проникнення токсину у пресинаптичні закінчення та блокаді пресинаптичної мембрани. В урологічній практиці ботулотоксин застосовують при ДСД, рефрактерному до медикаментозної терапії ГАСМ, синдромі хронічного тазового болю, інтерстиціальному циститі у жінок. Протипоказання до застосування ботулотоксину: міастенія; гемофілія; вагітність та лактація; гостра фаза інфекційних захворювань; високий ступінь міопатії; алергічний анамнез на препарати, що містять білок.

При введенні ботулотоксину у стінку СМ виконують спинномозкову, внутрішньовенну та місцеву анестезію. Доза препарату становить 100 Од для ботоксу та 300 Од для диспорту, які розводять у 25-30 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Препарат вводять у стінку міхура (за винятком зони трикутника Льюта – для профілактики виникнення міхурово-сечовідних рефлексів) на глибину 0,2-0,3 см із 20 проколів (0,5 мл за одне введення) за допомогою ендоінжектора (рис. 12). Ефект дії ботулотоксину складає близько 70% та зберігається протягом 6 місяців. За даними EAU (2024) [14], при введенні ботулотоксину в стінку СМ імперативне нетримання сечі зникає у 27% хворих, але у 5% осіб можлива затримка сечі. Пацієнтів необхідно попереджати про нетривалий ефект процедури, ризик виникнення в них інфекцій сечових шляхів та необхідність можливої тривалої самостійкої періодичної катетеризації.

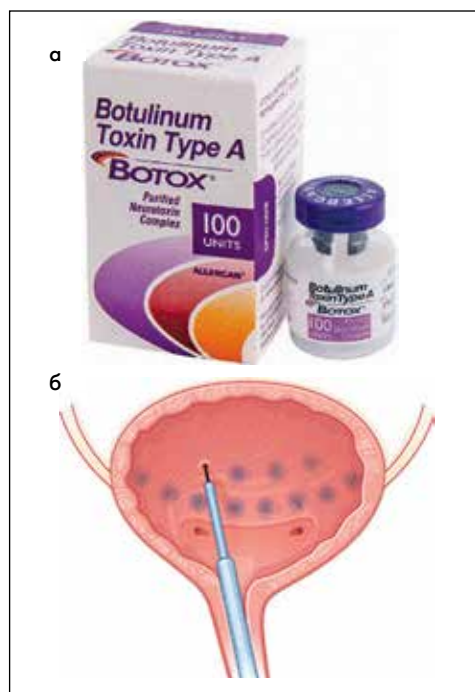


Рис. 12. Ботулотоксин (а) і введення його у стінку СМ (б)

При нейрогенній гіперактивності детрузора можливе застосування вищих доз ботулотоксину, ніж при ідіопатичній гіперактивності. Введення ботулотоксину проводять кожні 4-8 місяців [17].

Тибіальна нейростимуляція

Наприкінці 1980-х років для лікування хворих із ГАСМ за кордоном почали використовувати нейростимуляцію, під якою розуміють процес формування втраченого механізму утримання сечі (відновлення накопичувальної функції СМ) за допомогою прямої або непрямой (через шкіру, м'язи) стимуляції нервових волокон слабким електричним струмом. Така стимуляція аферентних волокон

соматичного відділу периферичної нервової системи у складі різних нервових стовбурів (переважно із третього сакрального нерва) супроводжується гальмуванням парасимпатичної активності тазового нерва та збільшенням соматичної активності підчеревного нерва. Це призводить до гальмування підвищеної скоротливої активності детрузора. Крім цього, відновлюється нервова провідність та контроль центральної нервової системи над рефлексом сечовипускання. Серед різних видів електростимуляції найбільш частіше застосовують тибіальну (нейростимуляція великогомілкового нерва) та сакральну.

Тибіальну нейростимуляцію поділяють на черезшкірну (PTNS) та на шкірну (поверхневу) (TTNS): при черезшкірній використовують голчасті електроди, на шкірній – поверхневі на липучках. При PTNS використовують голку (активний електрод), яку вводять у місце, розташоване на 3-4 см краніальніше відносно медіальної поверхні щиколотки. Кінець голки-електрода має розташовуватися поряд із тибіальним нервом. Про правильне положення електрода свідчить згинання великого пальця ноги у відповідь на подразнення тибіального нерва. Для нейростимуляції використовують портативні електростимулятори (рис. 13). Електростимуляція виконується шляхом повторних сеансів тривалістю 30 хвилин один раз на тиждень, курсом до 12 процедур. Ефективність тибіальної електростимуляції складає 60-80% у хворих із ГАСМ. Протипоказаннями до PTNS є: вік <18 років; вагітність; наявність водія ритму серця й/або імплантованого дефібрилятора; коагулопатія; периферична нейропатія; запалення шкіри в ділянці введення голчастого електрода. TTNS виконують за допомогою поверхневих електродів на липучках, що дозволяє уникнути ускладнень при використанні голчастих електродів (запалення шкіри в ділянці введення голки), а також застосовувати дану маніпуляцію в дітей із ГАСМ (рис. 14).

Сакральна нейростимуляція

Сакральну нейростимуляцію (SNM) використовують для лікування пацієнтів із рефрактерною до медикаментозного лікування нейрогенною та ідіопатичною гіперактивністю детрузора, а також у хворих із інтерстиціальним циститом та синдромом хронічного тазового болю. Протипоказаннями до проведення процедури є: стриктура уретри, стресове нетримання сечі, ємність СМ <100-150 мл, виражені анатомічні зміни куприка, дитячий вік, вагітність, психічні розлади, розсіяний склероз, діабетична нейропатія, хвороба Паркінсона, а також у випадку відсутності ефекту від тестової стимуляції.

Постійна SNM виконується в два етапи. На першому етапі проводять тестову

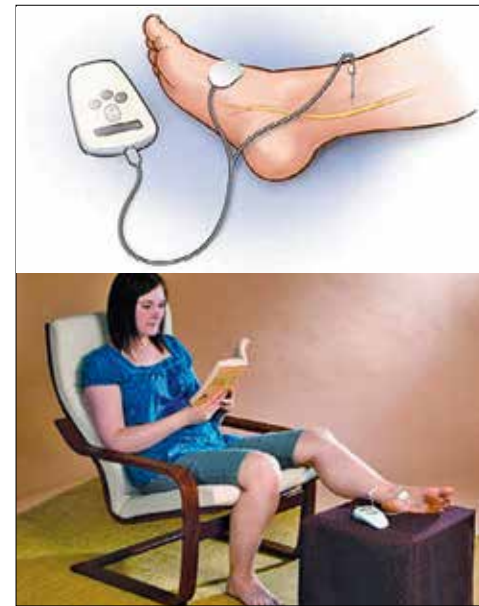


Рис. 13. Методика проведення PTNS за допомогою портативного електростимулятора



Рис. 14. Методика проведення TTNS за допомогою портативного електростимулятора

електростимуляцію, яка включає введення тимчасового електрода під місцевою анестезією до третього сегмента крижового нерва. Електрод з'єднують із зовнішнім генератором електричних імпульсів. Подразнення струмом нервових волокон на рівні S3 призводить до скорочення м'язів промежини, сфінктера прямої кишки та згинання великого пальця стопи на боці стимуляції, що розцінюють як позитивний тест. Місце розташування електрода контролюють рентгенологічно (у передньо-задній та бічній проекціях). Після імплантації електрод фіксують до шкіри та з'єднують із портативним пристроєм для електростимуляції. Тимчасову електростимуляцію виконують протягом 3-7 діб. Тест тимчасової електростимуляції вважають позитивним при купіруванні симптомів ГАСМ у пацієнта більш ніж на 50% від початкових показників та повернення симптомів після припинення електростимуляції. Позитивні результати тесту

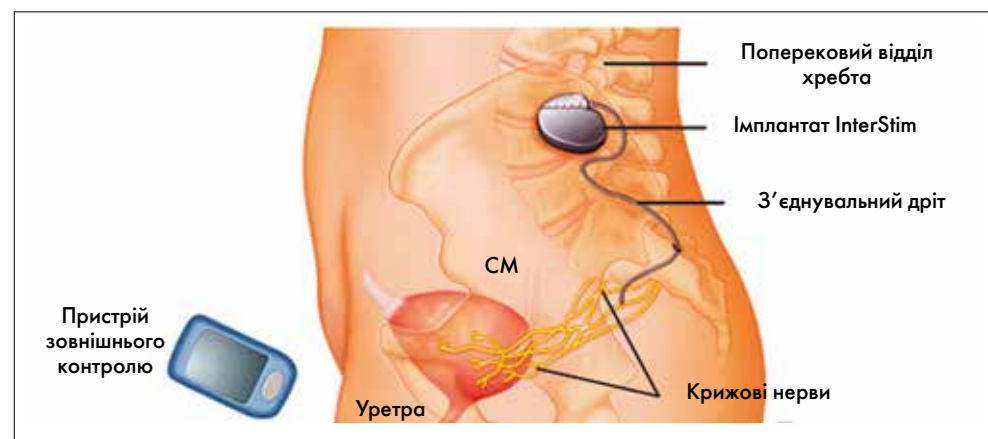


Рис. 15. Встановлення апарату для виконання постійної сакральної нейростимуляції [3]

Продовження на стор. 30.

В.І. Горвий, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, **Л.Ю. Трифонюк**, д. філос. н., доцент, Рівненська обласна клінічна лікарня

Лікування нейрогенного нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 25.

тимчасової електростимуляції є показанням до підшкірної імплантації постійного електрода апарату SNM (рис. 15). Фіксацію постійного електрода проводять за допомогою спеціальних якірних електродів в умовах операційної під місцевою або внутрішньовенною анестезією. Найбільше поширення у світі має генератор InterStim із оригінальними електродами фірми «Медтронік» (США). Постійний електрод уводять у ділянку третього крижового нерва та з'єднують із батареєю генератора, яку розміщують під шкірою сідничної ділянки. У післяопераційному періоді пацієнту призначають антибактеріальну терапію тривалістю 7 днів, рекомендують обмеження фізичних навантажень протягом 3-6 тижнів. За даними EAU (2024) [14], при тривалому спостереженні впродовж 1-3 років близько 50% хворих відмічали зменшення нетримання сечі більш ніж на 90%; 25% хворих – на 50-90%, 25% – менш ніж на 50%; у 15% пацієнтів вдалось досягти повного утримання сечі. Серед ускладнень SNM (до 50% випадків і частіше у перші 12 місяців після імплантації) відзначалися інфекційно-запальні процеси та міграція електрода. Необхідність хірургічної ревізії складає 33-41%.

Ентероцистопластика

У 1952 р. W. Goodwin та C. Winter вперше запропонували аугментаційну (від англ. augmentation – «збільшення») цистопластику (ентероцистопластику) у хворих із імперативним нетриманням сечі [3]. Мета аугментаційної цистопластики полягає у створенні резервуара (СМ) із низьким тиском за допомогою сегмента кишечника (частіше тонкого – клубової кишки), що дозволяє зменшити кількість мимовільних скорочень детрузора та усунути імперативне нетримання сечі (рис. 16). Аугментаційну цистопластику використовують також у нейроурологічних хворих із нейрогенною гіперактивністю детрузора, рефрактерною до медикаментозного лікування, зокрема введення ботулінічного токсину в детрузор, тибіальної та сакральної нейромодуляції, а також у хворих із нейрогенним нетриманням сечі через малу ємність міхура, високий детрузорний тиск (>40 см вод. ст.), ураження верхніх сечових шляхів. Пацієнтів попереджають про необхідність періодичної катетеризації СМ у післяопераційному періоді.

Протипоказання до аугментаційної цистопластики [19]:

- хвороба Крона;
- опромінення кишечника;
- пухлина СМ;
- печінкова недостатність.

Частіше застосовують аугментаційну цистопластику сегментом тонкої кишки (клубової) із збереженням шийки СМ та трикутника Льюто. Для цього стінку міхура розтинають у сагітальній або фронтальній площині та підшивають у створений дефект міхура детубуляризований сегмент кишечника. Найбільш часто таку пластику СМ виконують ділянкою тонкого кишечника (клубовою кишкою), але також для аугментаційної цистопластики можуть бути використанні шлунок, сліпа та сигмоподібна кишка, а також стінка (клапоть) розширеного сечоводу. Клубова кишка довга, мобільна, добре локалізована в операційній рані, має довгу брижу та добре

кровопостачання. Однак при використанні клубової кишки при аугментаційній цистопластикі виникають метаболічні зміни в організмі (порушення всмоктування вітамінів А, D, Е, В₁₂ з виникненням анемії; розлади реабсорбції солей із виникненням діареї та метаболічного ацидозу), можлива кишкова непрохідність, а у жінок виникають анатомічні незручності при цистопластикі через розташування матки позаду СМ. Сигмоподібна кишка є альтернативним органом при виконанні аугментаційної цистопластики завдяки товстому м'язовому шару, адекватній порожнині, добре розвиненій брижі та меншим метаболічними змінам у післяопераційному періоді. Але вона продукує багато слизу, має виражену бактеріальну колонізацію, що сприяє інфекціям верхніх сечових шляхів, утворенню каменів і пухлин у СМ. Використання сліпої кишки при аугментаційній цистопластикі характеризується меншими метаболічними змінами у післяопераційному періоді (операція за P. Mitrofanoff) і можливістю використання апендиксу як катетеризаційного каналу для виконання періодичної катетеризації СМ. За неможливості використання тонкого та товстого кишечника як альтернативи використовують шлунок. Використання останнього дає такі переваги, як добре кровопостачання, зменшення продукції слизу, бактеріурії, але разом із тим має певні недоліки: у хворих часто виникають виснажливий гематурично-дизуричний синдром, ризик утворення виразки із перфорацією, порушення всмоктування з метаболічними змінами. Перевагами використання клаптя сечоводу є відсутність продукції слизу уротелієм СМ, спорідненість його з уротелієм, а також відсутність метаболічних порушень

у післяопераційному періоді. Недоліки використання клаптя сечоводу: його малі розміри, необхідність виконання нефректомії або трансуретероуретероанастомозу.

Аугментаційну цистопластику виконують відкритим, лапароскопічним і роботизованим способами. Частіше її проводять для корекції нейрогенної гіперактивності детрузора, при невеликій ємності СМ із низькою податливістю стінок внаслідок фіброзу, туберкульозу, променевої терапії та хронічної інфекції. Ефективність таких операцій, за даними EAU (2024) [14], складає близько 50%, при цьому найбільшого ефекту вдається досягти у хворих із нейрогенною гіперактивністю детрузора. За неможливості виконання катетеризації через уретру (стриктури, хибні ходи уретри та ін.) виконують аугментаційну цистопластику зі створенням контингентного каналу. При цьому сеча не витікає із СМ, а видаляється шляхом періодичної катетеризації каналу. У якості контингентного каналу використовують апендикс (операція за P. Mitrofanoff) (рис. 17), плікацію клубової кишки та сліпу кишку зі збереженим ілеоцекальним клапаном (техніка Indiana pouch) або детубуляризований сегмент клубової кишки, який за антирефлюксною методикою заводять у СМ (операція за P. R. Monti).

Хворим, які не можуть виконувати періодичну самостійну катетеризацію СМ через квадраплегію, порушення когнітивної функції, виражену хронічну ниркову недостатність, рекомендують аугментаційну цистопластику сегментом клубової кишки без утворення контингентного каналу.

За необхідності видалення СМ у нейроурологічних хворих (через пухлину, мікроцист, двобічний уретерогідронефроз,

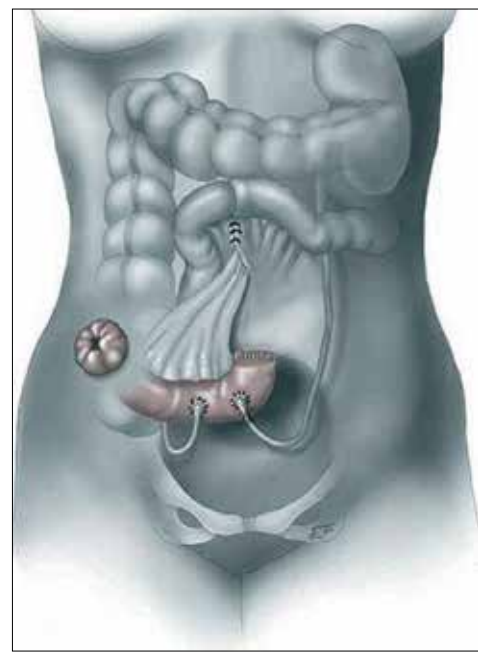


Рис. 18. Ілеальний кондуїт (операція за Bricker) – інконтингентна деривація сечі після видалення СМ зі створенням резервуара із сегмента клубової кишки

міхурово-сечовідні рефлюкси, ниркову недостатність) не застосовують штучний (ортоотопічний) СМ із кишечника через складність хірургічного втручання та неможливість відновлення самостійного сечовипускання внаслідок порушення функції сфінктерного апарату уретри (ДСД, сфінктерна гіперактивність). У таких хворих створюють резервуар із кишечника з низьким тиском – ілеальний кондуїт (операція за Bricker) із пересадкою сечоводів у сегмент клубової кишки, один кінець якої виводять на шкіру (рис. 18).

У разі нейрогенної гіперактивності детрузора із ДСД застосовують періодичну катетеризацію СМ у поєднанні з антимускаринним засобом (СР – А) або ж постійний уретральний катетер у поєднанні з антимускаринним засобом (СР – С). Мінінвазивне/хірургічне лікування у таких хворих включає введення ботулотоксину А в детрузор у поєднанні з періодичною катетеризацією СМ (СР – А), сакральну деаферентацію (SDAF) (сакральну ризотомію – пересічення задніх крижових корінців) у поєднанні з періодичною катетеризацією (СР – В), SDAF і за необхідності стимуляцію передніх крижових корінців (SaRS) (СР – В). При SDAF виконують перерізання задніх крижових корінців крижових нервів S2-S4 (несуть чутливу аферентну інформацію від СМ) шляхом ламінектомії. Операцію виконують при НДНСШ у хворих після спинномозкової травми: нейрогенній гіперактивності детрузора, ДСД, автономній дисрефлексії. Остання є потенційно небезпечним станом у хворих після спинномозкової травми, частіше шийного відділу хребта (а також грудного вище Т6), і характеризується гіперактивацією симпатичної нервової системи у відповідь на аферентний сигнал (розтягнення СМ або кишечника, наявність інфекції або каменів СМ та ін.) – виникає головний біль, потовиділення, відчуття жару, раптова та стійка гіпертензія (підвищення артеріального тиску на >20 мм рт. ст. від звичайного), а також брадикардія. SDAF дозволяє знизити внутрішньоміхуровий тиск, збільшити ємність СМ, усунути автономну дисрефлексію, покращити комплаєнтність (податливість, розтяжність) стінки міхура та покращити утримання сечі.

Сьогодні почали застосовувати альтернативну малоінвазивну черезшкірну радіочастотну сакральну ризотомію, при якій високе радіочастотне опромінення призводить до абляції задніх нервових крижових корінців через денатурацію протеїну у нервових волокнах. Недоліком SDAF є розвиток нетримання калу та гіперактивності детрузора, оскільки через задні

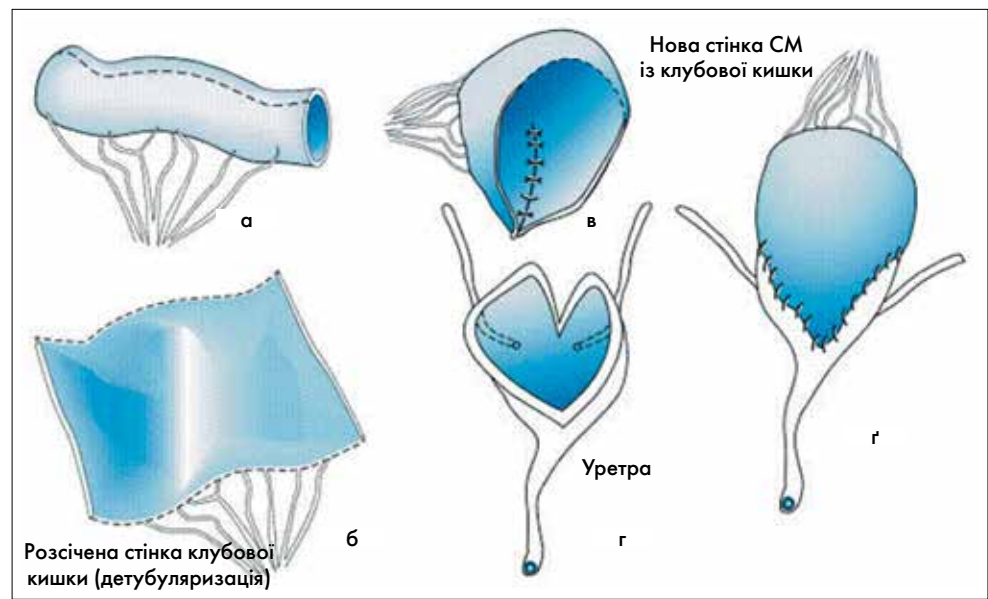


Рис. 16. Аугментаційна цистопластика (а-г) – заміщення верхньої стінки СМ детубуляризованим сегментом клубової кишки [3]



Рис. 17. Аугментаційна цистопластика сегментом клубової кишки в поєднанні зі створенням контингентного каналу («сухої» цистостоми) за допомогою апендикса (операція за P. Mitrofanoff)

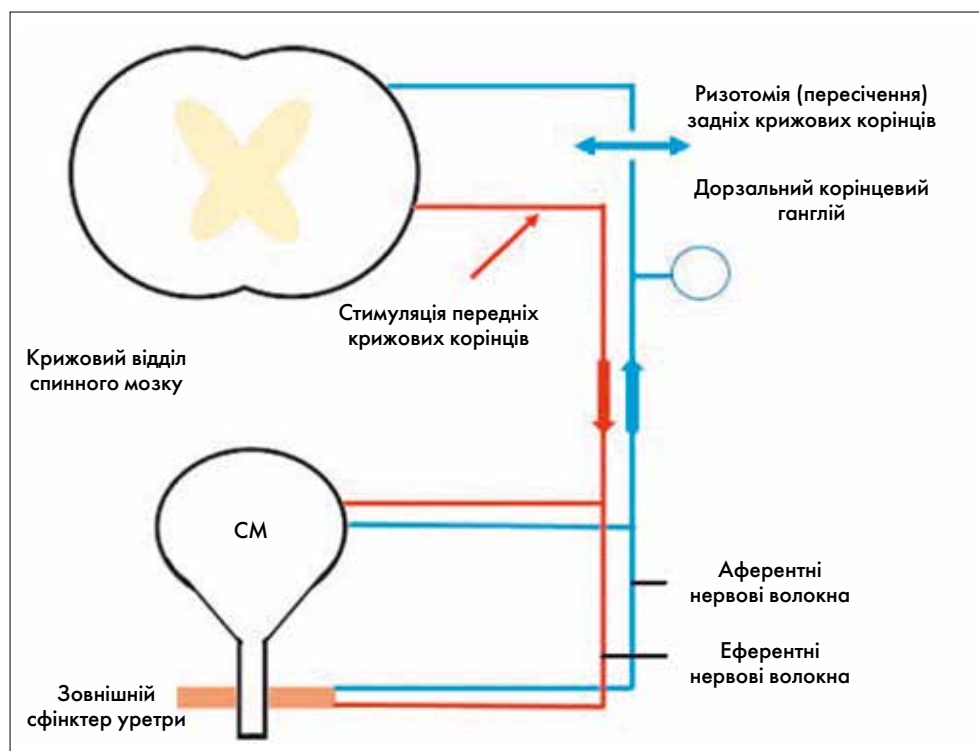


Рис. 19. Схематичне зображення поєднання SDAF та SaRS у хворих із НДНСШ [3]

крижові корінці проходять також моторні нервові волокна (рис. 19). З огляду на це SDAF часто поєднують із SaRS шляхом встановлення спеціального пристрою. Таке поєднання має ряд переваг, оскільки дозволяє [3, 7, 10, 19, 20, 25, 27, 28]:

- усунути недоліки SDAF та забезпечити тривале скорочення детрузора;
- усунути ДСД, автономну дисрефлексію та нетримання сечі;
- збільшити ємність СМ;
- знизити детрузорний і внутрішньоміхуровий тиск;
- зменшити ризик інфекційних процесів у сечових шляхах;
- досягти самостійного сечовипускання без катетеризації СМ;
- покращити вагінальну лубрикацію у жінок та ерекцію у чоловіків;
- поліпшити якість життя пацієнтів.

Поєднання SDAF і SaRS схвалено Управлінням із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для практичного застосування у хворих із НДНСШ.

Заслуга у впровадженні SDAF та SaRS належить G.S. Brindley, співробітнику відділення спінальної травми Королівського національного ортопедичного госпіталю (Велика Британія), який спочатку на тваринах, а згодом (1976) на людях застосував SDAF-SaRS. G.S. Brindley сумісно з компанією Finetech Medical Limited (Велика Британія) впровадив спеціальний пристрій для виконання SDAF-SaRS (рис. 20).

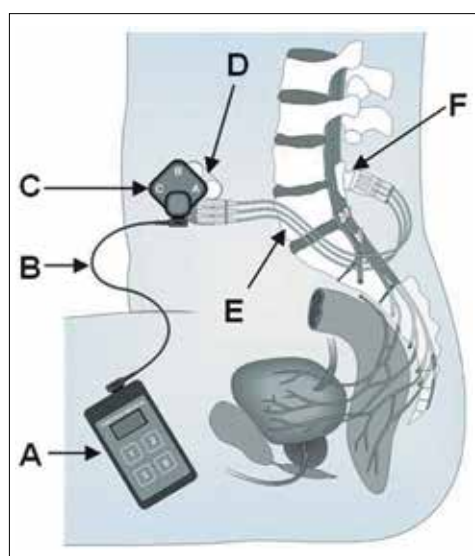


Рис. 20. Будова пристрою Finetech – Brindley для SaRS [19]: А – зовнішній контролюючий пристрій; В – провід до радіопередавача; С – блок радіопередавача; D – імплантований під шкіру радіочастотний приймач; E – гнучкі кабелі пристрою; F – електроди до передніх крижових нервів S2-S4

Показаннями до встановлення пристрою SaRS є інтактний рефлекс сечовипускання (збережена парасимпатична іннервація СМ), наявність в анамнезі впродовж останніх 12 міс спинномозкової травми, клінічно повне ураження спинного мозку із пара- або тетраплегією. Протипоказання до встановлення пристрою SDAF-SaRS: сепсис, наявність водія ритму серця.

За більш ніж 40 років у спеціалізованих нейрохірургічних та нейроурологічних центрах Європи було імплантовано понад 2000 пристроїв Brindley, майже однакову кількість чоловікам та жінкам [19]. Після виконання SDAF одночасно проводять SaRS – встановлення електродів на передніх корінцях сакральних нервів інтра- або екстрадурально. Електроди за допомогою гнучких кабелів пристрою з'єднують із імплантованим під шкіру (передньої або бічної стінки живота) радіочастотним приймачем. Блок стимулятора Brindley випромінює радіочастотні імпульси (використовує спеціальні програми для детрузора та зовнішнього сфінктера уретри) для радіопередавача, який трансформує радіочастотні імпульси в електричні.

Нетримання сечі на фоні поганого спорожнення сечового міхура через детрузорну гіпоактивність/сфінктерну гіперактивність

Консервативне лікування нетримання сечі, яке поєднується з поганим спорожненням СМ через детрузорну гіпоактивність/сфінктерну гіперактивність, полягає у періодичній катетеризації міхура (СР – А), застосуванні α_1 -адреноблокаторів (СР – С), а також натужуванні (прийом Вальсальви) або натисканні на надлобкову ділянку (прийом Креде) (СР – В). Останні прийоми небезпечні через підвищення внутрішньоміхурового тиску, рефлюкс інфікованої сечі у нирку, ризик виникнення інфекції верхніх сечовивідних шляхів, уросепсису, ниркової недостатності, тому їх використовують у разі неможливості періодичної катетеризації СМ та медикаментозної терапії за наявності апаратури для виконання уродинамічного моніторингу.

Мініінвазивне/хірургічне лікування нетримання сечі, яке поєднується з поганим спорожненням СМ через детрузорну гіпоактивність/сфінктерну гіперактивність, включає трансуретральне розсічення (ТУІ) зовнішнього сфінктера уретри (СР – В), встановлення інтрауретрального стента (СР – В), введення у сфінктер ботулотоксину типу А (СР – С) та інтравезикальну електростимуляцію (IVES) (СР – С).

Трансуретральне розсічення зовнішнього сфінктера уретри

Трансуретральне розсічення зовнішнього сфінктера уретри у жінок із ДСД/сфінктерною гіперактивністю застосовують рідко, частіше виконують висічення шийки СМ при її склерозі (рис. 21). Розсічення зовнішнього сфінктера уретри, для якого використовують холодний ніж, електричну або лазерну інцизію, виконують на 12-й годині умовного циферблату, де кровопостачання уретри найменше. Ефективність операції, за даними літератури, складає близько 55-75% [19].

Встановлення інтрауретрального стента

У жінок при ДСД/сфінктерній гіперактивності нейрогенної етіології для покращення акту сечовипускання та утримання сечі виконують бужування (розширення) уретри, а у чоловіків – встановлення інтрауретрального стента (рис. 22). За даними літератури, встановлення інтрауретрального стента у чоловіків дозволяє покращити акт сечовипускання та утримання сечі у 9-92% випадків [20, 28].

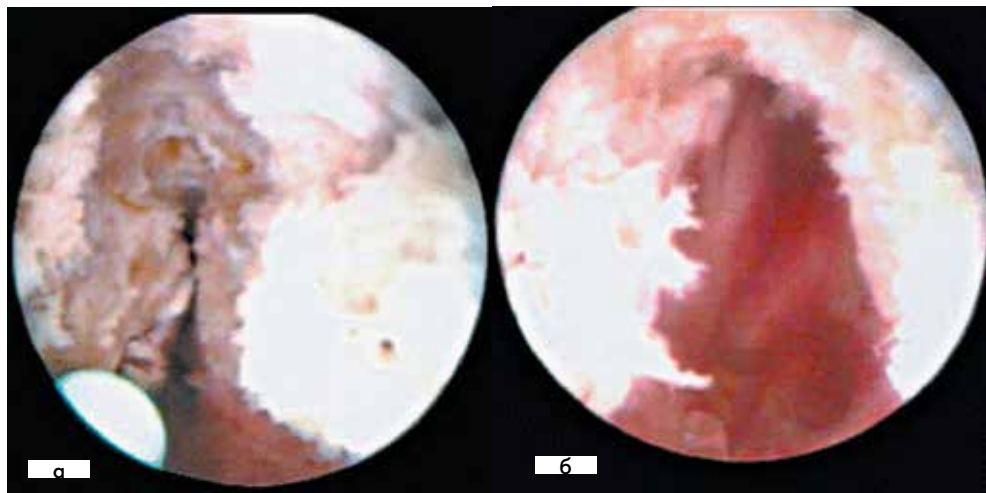


Рис. 21. Лазерне розсічення рубцево-зміненої шийки СМ (а) та зовнішнього сфінктера уретри (б) у жінки із ДСД [19]



Рис. 22. Інтрауретральні стенти (а) та рентгенологічний контроль розташування стента в уретрі чоловіка (б)

Введення ботулотоксину типу А у зовнішній сфінктер уретри

При лікуванні у жінок ДСД нейрогенної етіології (резистентної до антимускаринової терапії), підтвердженої відеоуродинамічними дослідженнями, застосовують промежинний або трансуретральний спосіб введення ботулотоксину типу А (загальна доза 100 Од) у зовнішній сфінктер уретри. При промежинному способі голку вводять (під контролем пальця, який заводять у піхву) шляхом парауретральної пункції ділянки, яка знаходиться на 1 см латеральніше та вище зовнішнього отвору уретри, на глибину 1,5-2,0 см. Трансуретральний спосіб полягає в ендоскопічному введенні ботулотоксину в ділянку зовнішнього сфінктера уретри, який знаходиться в середній частині уретри (рис. 23).

При цьому препарат вводять із чотирьох місць (3, 6, 9 та 12 години умовного циферблату), які знаходяться на 1,0-1,5 см дистальніше шийки СМ. Можливе введення ботулотоксину із двох місць. У чоловіків застосовують трансуретральний спосіб введення ботулотоксину.

Інтравезикальна електростимуляція (IVES) детрузора

У нейроурологічних хворих із гіпоактивністю детрузора та парадоксальним нетриманням сечі використовують внутрішньоміхурову електростимуляцію детрузора (рис. 24). За даними літератури, остання дозволяє зменшити кількість залишкової сечі та покращити чутливість детрузора у 50-80% хворих [19].

Нетримання сечі внаслідок сфінктерної недостатності уретри

Згідно з рекомендаціями ICI та ICS (2017, 2023) [16, 17], консервативне лікування нейрогенного нетримання сечі на фоні сфінктерної недостатності уретри передбачає застосування зовнішніх пристроїв для збору сечі (СР – В) та сечовипускання за графіком (СР – С). Останнє полягає у визначенні ритму сечовипускання згідно зі щоденником

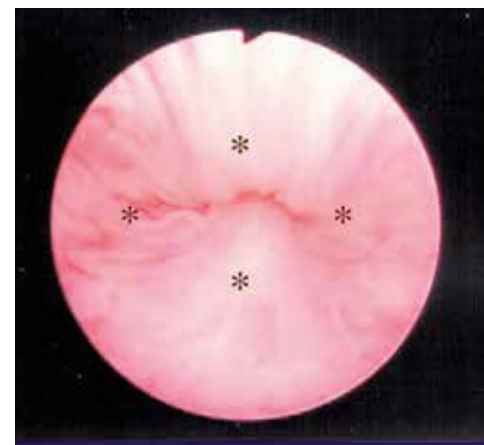


Рис. 23. Трансуретральний спосіб введення ботулотоксину типу А у зовнішній сфінктер уретри із чотирьох місць

Продовження на стор. 32.

В.І. Горовий, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, **Л.Ю. Трифонюк**, д. філос. н., доцент, Рівненська обласна клінічна лікарня

Лікування нейрогенного нетримання сечі у жінок

Продовження. Початок на стор. 25.

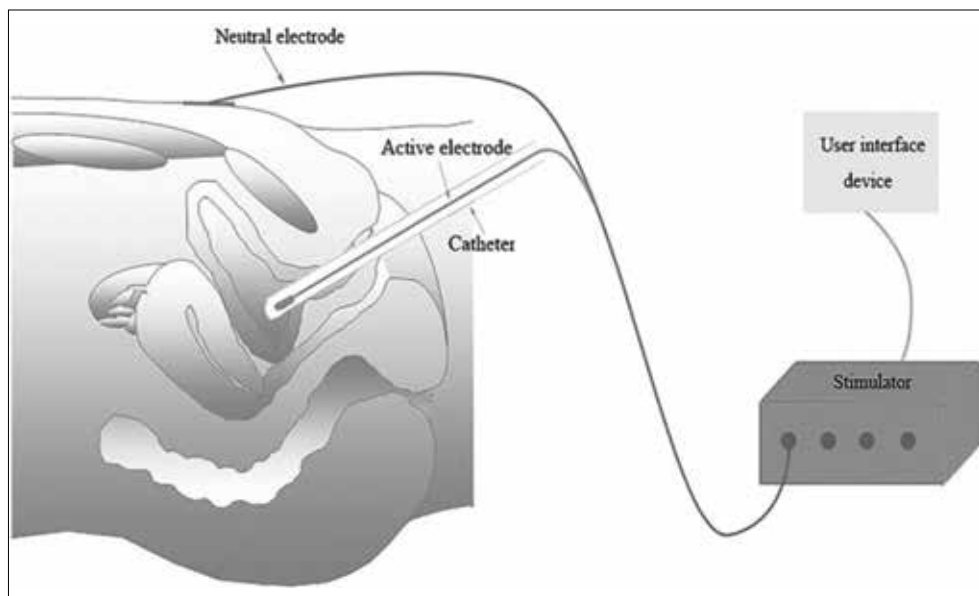


Рис. 24. Схематичне зображення внутрішньоміхурової електростимуляції детрузора у жінки [19]

сечовипускань із епізодами нетримання сечі з подальшим встановленням такого ритму сечовипускань, який би давав можливість попередити епізоди нетримання сечі. Наприклад, більш частого ритму спорожнення СМ, при якому міхур залишається порожнім і випадки нетримання сечі зменшуються. Сечовипускання за графіком дозволяє скоротити випадки нетримання сечі у 30-50% жінок, у 20% пацієнок епізоди нетримання сечі зникають взагалі [4]. До мініінвазивного/хірургічного лікування нейрогенного нетримання сечі на фоні сфінктерної недостатності уретри відносять встановлення штучного сфінктера уретри (СР – А), аутологічного слінга шийки СМ (СР – В), введення об'ємформуючих препаратів (СР – D), закриття шийки міхура (або встановлення синтетичного середньоуретрального слінга) (СР – D).

Штучний сфінктер уретри

Перший штучний сфінктер уретри був застосований у 1972 році. Модель AMS 800 (1982) набула широкого використання і складається з гідравлічної манжетки (розміщують навколо шийки СМ), резервуара та насоса (рис. 25). Останній розміщують в одній із малих статевих губ у жінок або калитці у чоловіків. У жінок встановлюють сфінктер через розріз на передній стінці живота або через розріз на передній стінці піхви. Із впровадженням лапароскопічної, а також роботизованої технік кількість

встановлень штучного сфінктера уретри у жінок значно збільшилась [19, 20].

Показання до застосування штучного сфінктера уретри у жінок:

- стресове нетримання сечі III типу (сфінктерна недостатність уретри) після невдалих антистресових операцій;
- аномалії уретри та СМ (епіспадія, екстротрія);
- нейрогенні захворювання нижніх сечових шляхів і недостатність функції сфінктерного апарату уретри (ураження спинного мозку, мієломенінгоцеле, розсіяний склероз та ін.).

Протипоказання до застосування штучного сфінктера уретри:

- сепсис, інфекції сечових шляхів;
- неконтрольована детрузорна гіперактивність;
- ерозії уретри та піхви після перенесеної променевої терапії;
- втрата мотивації до лікування, неплатоспроможність.

Покращення стану та повне утримання сечі при застосуванні штучного сфінктера відмічають у 60-95% хворих, але повторного хірургічного втручання потребують 5-30% пацієнтів. Частота інфекційних ускладнень становить до 20%, ерозій піхви та уретри – до 30%. За даними EAU (2024) [14], суб'єктивно одужання відмічають 59-88% оперованих жінок, у 42% осіб у віддаленому післяопераційному періоді (10 років) доводиться виконувати ревізію

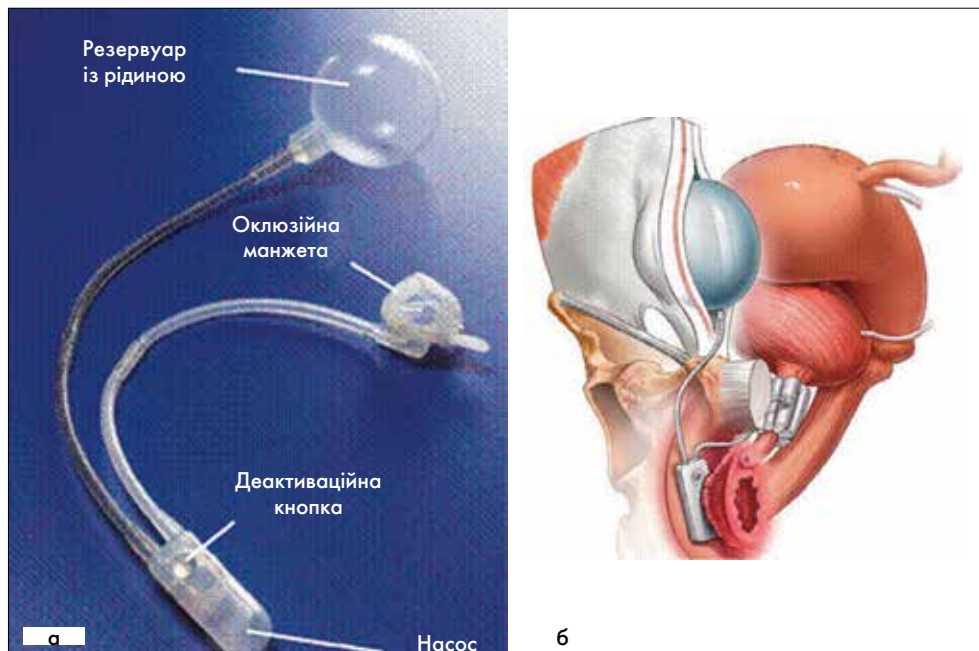


Рис. 25. Будова штучного сфінктера уретри AMS 800 (а) та його розташування після встановлення у жінок (б)

пристрою через механічне пошкодження. У жінок зі сфінктерною недостатністю уретри неврологічної етіології значно частіше (до 50%) діагностуються ерозії піхви та інфекційні ускладнення [19].

Аутологічний слінг шийки сечового міхура

Слінгові операції (залобкові та трансобтураторні субуретральні петльові пластики) використовують у жінок із стресовим нетриманням сечі III типу (недостатність сфінктерного апарату уретри) із гіпермобільністю уретри або ж без неї. У якості слінга використовують синтетичні стрічки з поліпропілену, які встановлюють під середньою частиною уретри. Принцип слінгової операції полягає у стисненні уретри, сфінктерний апарат якої перестав функціонувати. У нейроурологічних хворих із сфінктерною недостатністю застосовують залобкові проксимальні (встановлюють під шийкою СМ) фасціальні слінги з апоневрозу прямих м'язів живота або широкої фасції стегна для зменшення випадків ерозій піхви та нагноєння рани (рис. 26). Через складність і травматичність отримання достатнього за довжиною клаптя з апоневрозу прямих м'язів живота або широкої фасції стегна використовують короткі фасціальні клапті довжиною до 10 см. Якщо у жінок із ненейрогенним стресовим нетриманням сечі ефект встановлення аутологічного слінга шийки СМ сягає, за даними літератури, 80-90%, то у хворих із нейрогенною сфінктерною недостатністю уретри цей показник дещо нижчий – 60-75% [19, 20, 28].

Введення об'ємформуючих препаратів

До малоінвазивних методик лікування стресового нетримання сечі (сфінктерної недостатності уретри) відносять парауретральні ін'єкції об'ємформуючих препаратів із метою підвищення внутрішньоуретрального тиску. Об'ємформуючі препарати вводять під слизову оболонку уретри в ділянці шийки СМ і проксимального відділу уретри до змикання стінок уретри.

Показання до парауретральних ін'єкцій об'ємформуючих препаратів:

- клінічно легкий ступінь стресового нетримання сечі;

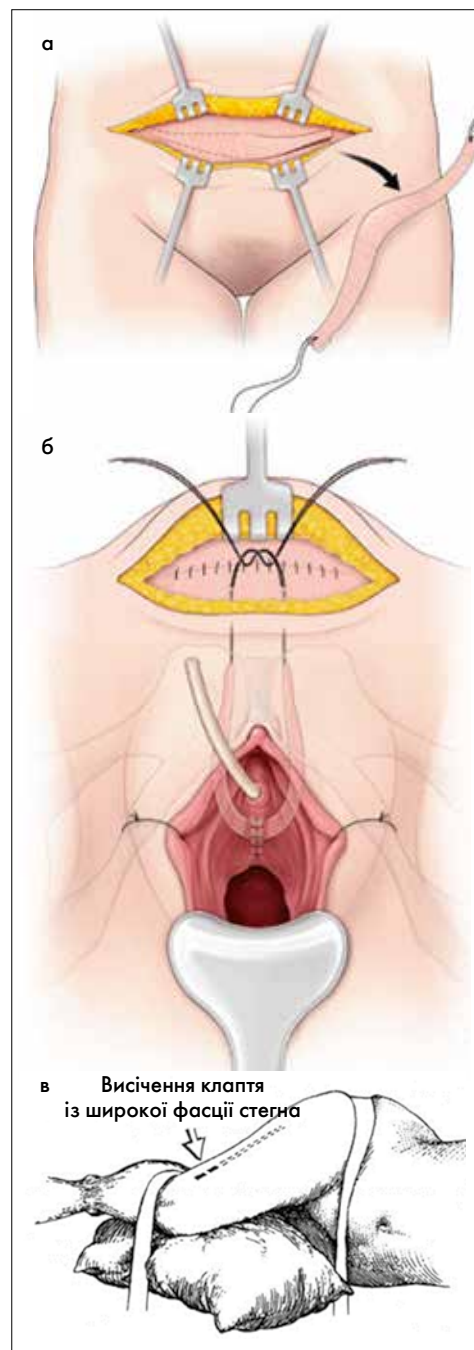


Рис. 26. Залобковий аутологічний слінг шийки СМ з апоневрозу прямих м'язів живота (а) та широкої фасції стегна (б) у жінки зі стресовим нетриманням сечі. Розміщення аутологічної стрічки під шийкою міхура з виведенням фіксуючих лігатур через залобковий простір та зв'язування лігатур над апоневрозом прямого м'яза живота (в) [3]

- стресове нетримання сечі III типу, збережена анатомічна підтримка уретри і СМ (відсутня гіпермобільність уретри);

• відсутність гіперактивності детрузора. Операції виконують хворим, яким не показані складні хірургічні втручання з приводу стресового нетримання сечі через супутню патологію (високий анестезіологічний ризик) або які перенесли променевою терапією в ділянці таза та піхви; хворим,

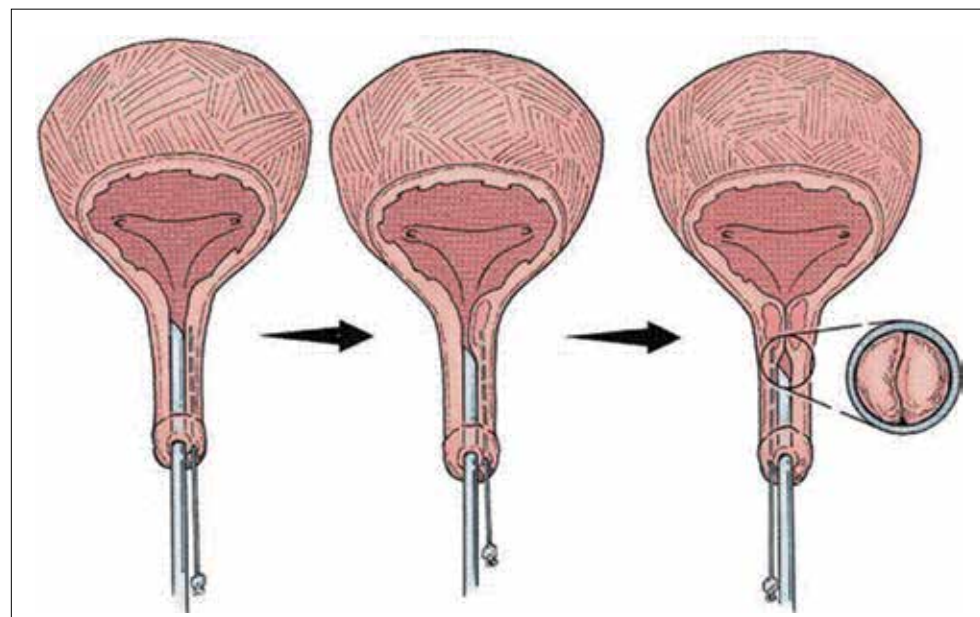


Рис. 27. Схематичне зображення операції з усунення стресового нетримання сечі у жінок за допомогою парауретрального введення об'ємформуючих препаратів під контролем уретроцистоскопії [3]

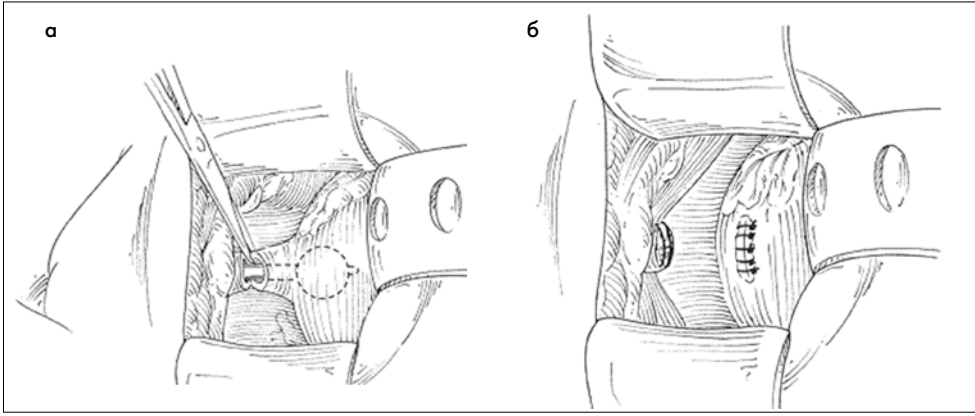


Рис. 28. Етапи (а, б) закриття шийки СМ надлобковим доступом у жінок із нейрогенним нетриманням сечі на фоні сфінктерної недостатності уретри [3]

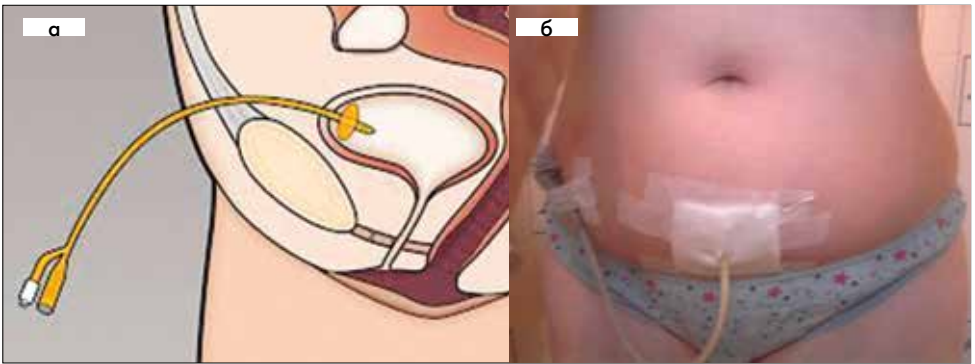


Рис. 29. Встановлення надлобкового дренажу СМ у жінок із нейрогенним нетриманням сечі (а, б)

які відмовляються від складних слінгових операцій і бажають лише покращити якість свого життя.

Протипоказання до операції: інфекції сечових шляхів, гіпертензія, алергія на препарат та гіперактивність детрузора.

Ефективність парауретральних ін'єкцій через 2 роки після введення препарату, за даними літератури, складає близько 50%. В Україні застосовують новий об'ємоформуючий препарат Urolastic (Urogyn BV, Нідерланди) [3, 4]. Препарати вводять в ділянку проксимального відділу уретри трансуретралью за допомогою уретроцистоскопа

або ж парауретралью під контролем уретроцистоскопа (рис. 27).

Закриття шийки сечового міхура

Закриття шийки СМ відносять до паліативних операцій, якщо інші методи лікування сфінктерної недостатності уретри та нетримання сечі нейрогенної етіології не показані або неприйнятні. При цьому СМ дренують надлобковим дренажем. Закриття шийки міхура зазвичай поєднують із ілеовезикостомиєю або контингентною катетеризаційною стомою з/без аугментативної ентоероцистопластики. У жінок

операцію виконують надлобковим і піхвовим доступами (рис. 28).

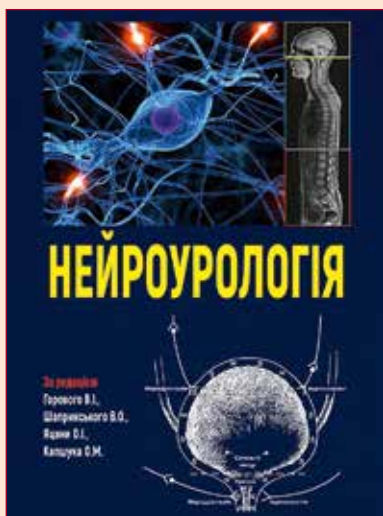
В окремих хворих (нейрогенне нетримання сечі на фоні гіперактивності детрузора із ДСД) цистостомія (надлобкове дренивання СМ) може також бути методом вибору лікування нейрогенного нетримання сечі (рис. 29).

Таким чином, діагностика й лікування нейрогенного нетримання сечі є складним питанням урології та нейроурології, що потребує залучення команди висококваліфікованих фахівців, у тому числі фізіотерапевтів і реабілітологів. Англійський нейрохірург німецького походження Людвіг Гуттман (впровадив стерильну періодичну катетеризацію СМ у хворих із спинномозковою травмою, «батько» паралімпійських спортивних змагань) приділяв велику увагу медичній, спортивній та психологічній реабілітації хворих із спинномозковою травмою і часто говорив їм: «Це можливість, а не інвалідність, як вважають».

Література

1. Гіперактивний сечовий міхур у жінок / За ред. В.І. Горюго. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2022. – 368 с.
2. Горюго В.І. Патолофізіологія та класифікація нейрогенних дисфункцій нижніх сечових шляхів // Здоров'я України. Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія», № 3 (30), 2023. – С. 12-18.
3. Нейроурологія / За ред. В.І. Горюго. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2023. – 520 с.
4. Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник / За ред. В.І. Горюго, О.І. Яцини. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2020. – 472 с.
5. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society // Neurology and Uroynamics. – 2002. – Vol. 21. – P. 167-178.
6. Abrams P. Uroynamics. – 3rd ed. – Springer-Verlag London Limited, 2006. – 340 p.
7. Braun P.M., Seif C., Horst C., Junemann K.-P. Neuro-modulation – sacral, peripheral and central: current status, indications, results and new development // EAU Update Series 2. – 2004. – P. 187-194.
8. Catheterisation. Urethral intermittent in adults / Evidence-based Guidelines for best practice in urological health care // Vahr S. et al. – European Association of Urology Nurses, 2013. – 98 p.
9. Chapple Ch.R., MacDiarmid S.A., Patel A. Uroynamics made easy. – 3rd ed. – Elsevier Churchill Livingstone, 2009. – 222 p.
10. Consultation in neurology / Corcos J., Przydacz M. – Springer, 2018. – 310 p.
11. D'Ancona C., Haylen B., Oelke M. et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunctions // Neurology and Uroynamics. – 2019. – Vol. 38. – P. 1-45.
12. Drake M.J., Apostolidis A., Cocci A. et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013 // Neurology and Uroynamics. – 2016. – Vol. 35. – P. 657-665.
13. EAU Guidelines on urine incontinence / Burkhard F.C. et al. – EAU, 2022. – 89 p.
14. EAU Guidelines on neuro-urology / Blok B., Panner J., Castro-Diaz D. et al. – EAU, 2024. – 44 p.
15. Gajewsky J.B., Schurch B., Hamid R. et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunctions (ANLUTD) // Neurology and Uroynamics. – 2018. – Vol. 37. – P. 1152-1161.
16. Haylen B.T., Ridder D., Freeman R.M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction // Neurology and Uroynamics. – 2010. – Vol. 29. – P. 4-20.
17. Incontinence / Abrams P. et al. – 6th ed. – ICS – ICUD, 2017. – 2336 p.
18. ICS Standarts 2023. – 1256 p.
19. Liao L., Madersbacher H. Neurology. Theory and practice. – Springer, 2019. – 548 p.
20. Neurology / Dmochowski R., Heesakkers J. – Springer, 2018. – 454 p.
21. Neurology. Manual for clinical practice / Rios L.A.S. et al. – San Paulo, 2019. – 184 p.
22. Newman D. K. Incontinence products and device for the elderly // Urologic Nursing. – 2004. – Vol. 24. – P. 316-334.
23. Overactive bladder syndrome and urinary incontinence // Hashim H., Abrams P. – Oxford University Press, 2012. – 84 p.
24. Overactive bladder. Practical management / Corcos J. et al. – Wiley Blackwell, 2015. – 262 p. Panicker J.N., Kessler T. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patients: clinical assessment and management // Lancet Neurol. – 2015. – Vol. 14. – P. 720-732.
25. Sekido N., Igawa Y., Kakizaki H. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with spinal cord injury // Int. J. Urology. – 2020. – Vol. 27. – P. 276-288.
26. Staffel J.T. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies // Trans. Androl. Urol. – 2016. – Vol. 5. – P. 127-135.
27. Textbook of the neurogenic bladder // Corcos J. et al. – CRC Press, 2016. – 3rd ed. – 800 p.
28. Urological care for patients with progressive neurological conditions / Stoffel J.T., Dray E.V. – Springer, 2020. – 190 p.
29. Wein A.J., Chapple C. Overactive bladder in clinical practice. – Springer-Verlag London Limited, 2012. – 148 p.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



Нейроурологія / За ред. В.І. Горюго, В.О. Шапринського, О.І. Яцини, О.М. Капшук. — Вінниця: «Твори», 2023. — 520 с.; іл.

Навчальний посібник висвітлює питання діагностики та лікування дисфункцій нижніх сечових шляхів при захворюваннях та травмах центральної і периферичної нервових систем. Описана історія становлення нейроурології; анатомія, нейрофізіологія та патофізіологія нижніх сечових шляхів; термінологія та класифікація дисфункцій нижніх сечових шляхів; основні урологічні синдроми в нейроурології; початкове та спеціалізоване обстеження і лікування хворих із нейрогенними дисфункціями нижніх сечових шляхів. Розглянуті ускладнення нейрогенних дисфункцій нижніх сечових шляхів та методи їх лікування. Висвітлена еректильна дисфункція при захворюваннях та травмах нервової системи.

Пропонується для практичного використання урологам, неврологам, нейрохірургам, хірургам, акушерам-гінекологам, лікарям відділень реабілітації та фізіотерапії, лікарям – слухачам факультетів післядипломної освіти, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Навчальний посібник рекомендований до друку вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 24.11.2022 р.).

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



Хірургічне лікування пахвинних гриж / За ред. В.О. Шапринського, Я.П. Фелештинського, В.І. Горюго. — Вінниця: «Твори», 2024. — 376 с.; іл.

Навчальний посібник висвітлює питання діагностики та лікування пахвинних гриж. Описано історію становлення герніології пахвинних гриж, етіологію та сучасні методики їх лікування: хірургічне відкритим методом (ауто- та алопластика), лапароскопічні та роботизовані, симультанні операції при пахвинних грижах, а також післяопераційні ускладнення. Розглянуто анатомію передньої черевної стінки, пахвинного каналу та лапароскопічну анатомію задньої поверхні передньої черевної стінки. Наведено сучасні класифікації пахвинних гриж та характеристики матеріалів для сітчастих імплантатів.

Посібник пропонується для практичного використання загальним хірургам, онкологам, урологам, лікарям-інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації.

Навчальний посібник рекомендований до друку вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 25.04.2024 р.).

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

Онкогінекологія в умовах війни: можливості та обмеження медичної допомоги в Україні



К.В. Харченко

Онкогінекологічні захворювання є однією з провідних причин смертності серед жінок в Україні. В умовах війни, коли система охорони здоров'я зазнає значних викликів, забезпечення висококваліфікованої медичної допомоги пацієнтам цієї категорії має особливе значення. Руйнування медичної інфраструктури, брак медичного персоналу, обмежений доступ до ліків і обладнання створюють перешкоди для надання своєчасної та якісної медичної допомоги онкогінекологічним хворим. Крім того, стресові умови воєнного часу можуть негативно впливати на перебіг онкозахворювань та ефективність їх лікування. У рамках медичного форуму «Жінка у фокусі фахової медицини: діалог експертів», який відбувся 20 лютого, завідувач відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру, лікар онкогінеколог, хірург-онколог, доктор медичних наук Катерина Володимирівна Харченко представила доповідь «Онкогінекологія: можливості висококваліфікованої медичної допомоги на теренах України в умовах війни».

Ключові слова: онкогінекологічні захворювання, рак грудної залози, рак шийки матки, вірус папіломи людини, вакцинація, висококваліфікована медична допомога.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 році спостерігалось значне скорочення кількості випадків злоякісних новоутворень порівняно з попередніми роками – на 18,4 і 18,5% серед чоловіків і жінок відповідно. При цьому зменшилися й показники смертності внаслідок онкопатології. Проте 2021 року відбулося зростання захворюваності на 6% порівняно з 2020 роком, хоча показники смертності залишалися нижчими, ніж у попередній період.

На особливу увагу заслуговує рівень летальності протягом першого року після виявлення онкозахворювання, який в Україні сягає майже 25%. Це найбільш об'єктивний і складний показник, особливо щодо раку шийки матки (РШМ) – захворювання, якого можна уникнути шляхом вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ), основної причини виникнення цього виду раку.

Таким чином, незважаючи на загальну тенденцію до зниження захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень в Україні у 2020 році, уже наступного року мало місце певне зростання числа випадків онкопатології. Це свідчить про той факт, що попри зусилля в боротьбі з онкологічними захворюваннями позитивних зрушень поки не відбулося. У 2021 році охоплення спеціалізованим лікуванням склало 71%, а виявлення онкопатології під час профілактичних оглядів – лише 16%. Ці цифри вказують на недостатнє розуміння населенням важливості проходження регулярних медичних оглядів й обстежень з метою раннього виявлення та лікування передракових станів і онкологічних захворювань. Пандемія COVID-19 та повномасштабна війна лише погіршили й без того непросту ситуацію з онкологією в Україні.

У 2022 році зареєстровано на 22% менше випадків злоякісних новоутворень порівняно з попередніми роками. Проте зниження цих показників не є наслідком реального зменшення онкологічної захворюваності та смертності, а спричинене обмеженим доступом населення до медичних послуг. Наразі, у 2023-2024 роках, ми не маємо статистичних даних – Національний канцер-реєстр України не надає звичних показників, що унеможливило об'єктивну оцінку ситуації. Так, зафіксовано розбіжність у даних щодо смертності внаслідок онкозахворювань між Національним канцер-реєстром та органами Державної служби статистики на рівні майже 23%. Відсутність статистики за 2022-2023 роки значно ускладнює аналіз реальної ситуації в галузі онкології в Україні.

За даними Київського міського клінічного онкоцентру, ситуація з онкогінекологічними захворюваннями в Україні є вкрай серйозною. Серед жіночої онкозахворюваності та смертності перші позиції займають саме рак тіла матки, шийки матки та яєчників, які входять у десятку найбільш поширених онкологічних патологій. Проблема онкогінекології є надзвичайно актуальною

сьогодні як в Україні, так і у світі. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2022 рік, РШМ залишається глобальною проблемою, якої можна уникнути завдяки вакцинації проти ВПЛ.

В Україні ситуація у цій сфері значно гірша через брак фінансування та неможливість забезпечити якісне лікування дорогими препаратами. Наразі 196 країн долучилися до програми елімінації РШМ до 2030 року, утім Україна не входить до їх числа, що свідчить про недостатнє усвідомлення важливості цієї проблеми в нашій країні.

Рак тіла матки є найпоширенішою онкогінекологічною патологією у світі, яка, тим не менше, добре піддається лікуванню за умови раннього виявлення. Рак яєчників також становить значну проблему в Україні через велику кількість занедбаних випадків (IV стадія), тоді як у світі цей вид раку у 80% випадків діагностують на III стадії.

Отже, онкогінекологічні захворювання потребують першочергової уваги в контексті профілактики, раннього виявлення та своєчасного якісного лікування. На сьогодні багато жінок з онкогінекологічними захворюваннями в Україні не можуть отримати первинне хірургічне лікування й змушені розпочинати з хіміотерапії.

Основними факторами ризику розвитку онкологічних захворювань є вірусні інфекції, генетична схильність, ожиріння, паління та вживання алкоголю. Згідно з даними ВООЗ за 2012 рік, ожиріння значно підвищує ризик розвитку раку грудної залози (РГЗ), тіла матки та інших онкологічних патологій (рис. 1). Існує також прямий зв'язок між надмірним споживанням алкоголю та ризиком РГЗ. Тому профілактика онкозахворювань полягає у веденні здорового способу життя та відмові від шкідливих звичок.

Згідно з останніми даними Національного канцер-реєстру, в Україні зареєстровано зростання онкозахворюваності та високі показники смертності навіть до початку війни. Це вимагає негайного впровадження державної політики щодо профілактики, раннього виявлення та своєчасного ефективного лікування онкологічних захворювань. Сучасні дані також свідчать, що в Україні спостерігається незадовільна ситуація з виявленням онкогінекологічних захворювань на ранніх стадіях. Зокрема, РШМ і рак яєчників переважно діагностують на III-IV стадіях, коли можливості лікування вже обмежені. Тривожним фактором є також високий рівень летальності протягом першого року

після встановлення діагнозу – для РШМ цей показник становить 14%, для раку ендометрія – 9%, для раку яєчників – 21%. Це свідчить про запізнення з діагностикою та неефективність лікування.

Особливо неприпустимою є ситуація із РШМ, адже існує можливість попередити це захворювання завдяки вакцинації проти ВПЛ. Проте в Україні досі не впроваджено державну програму такої вакцинації, на відміну від 122 інших країн світу. Отже, необхідно значно посилити профілактичну роботу на первинній ланці медичної допомоги, підвищити обізнаність населення щодо регулярного проходження медичних оглядів та можливостей вакцинації. Адаптація способу життя та усунення факторів ризику (надлишкова вага, шкідливі звички) може знизити онкозахворюваність на 40% до 2030 року.

При менеджменті пацієнтів онкологічного профілю важливо також враховувати той факт, що в розвитку онкопатології ключову роль, окрім способу життя, відіграють генетичні фактори. Зокрема, мутації генів *BRCA1* та *BRCA2* значно підвищують ризик раку яєчників – до 58 і 30% відповідно. На сьогодні в Україні доступне секвенування широкої панелі генів, пов'язаних з онкоризиком, що дозволяє виявляти мутації та здійснювати профілактичні заходи. Невід'ємною складовою діагностики має бути аналіз на синдром Лінча (при пухлинах ендометрія), адже це дозволяє виявляти ризик розвитку раку товстої кишки та призначати відповідну профілактику, наприклад регулярну колоноскопію.

Незважаючи на складну ситуацію, спричинену війною та економічними труднощами, українські лікарі докладають значних зусиль для забезпечення якісної допомоги, що базується на ключових принципах сучасної онкогінекології (рис. 2). Серед досягнень галузі можна відзначити оновлення радіотерапевтичного обладнання, що дозволяє проводити якісну променевою терапію. Також широко впроваджується методика визначення сигнального лімфатичного вузла з використанням флуоресцентної контрастної речовини індоціаніну зеленого для персоналізованого підходу до лімфодисекції. Вискокваліфіковані фахівці виконують складні циторедуктивні та мультівисцеральні резекції. Водночас для подальшого розвитку онкогінекології в Україні необхідно вирішити низку проблем.

Таким чином, онкогінекологія є актуальною й важливою галуззю медицини, яка потребує особливої уваги та розвитку. Зокрема, важливо збільшити фінансування галузі для забезпечення доступності сучасних методів діагностики й лікування, створити національну програму скринінгу та профілактики онкогінекологічних захворювань, продовжувати впровадження мінімально інвазивних хірургічних технологій, а також розвивати міжнародну співпрацю.

Підготувала Анна Сочнева

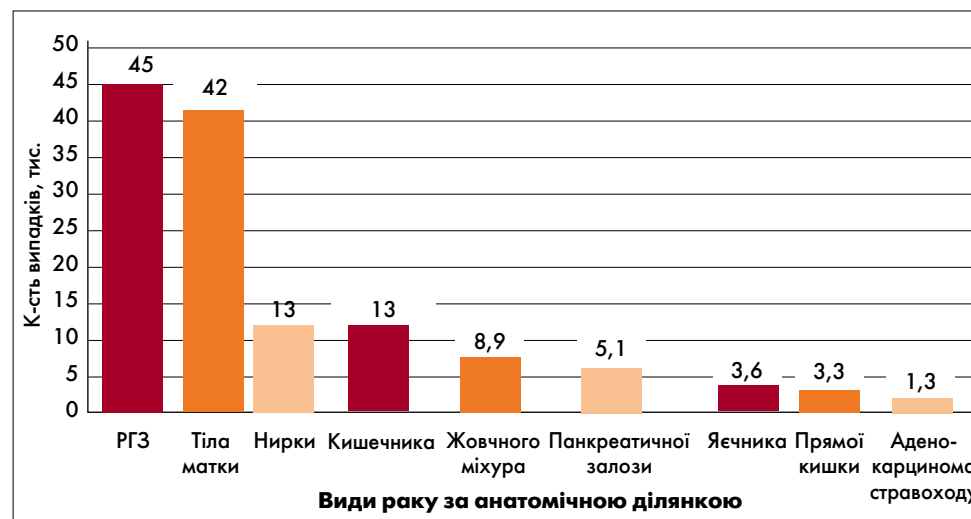


Рис. 1. Показники онкозахворюваності, пов'язаної з надлишковою масою тіла, серед жінок у Європі (ВООЗ, 2012)

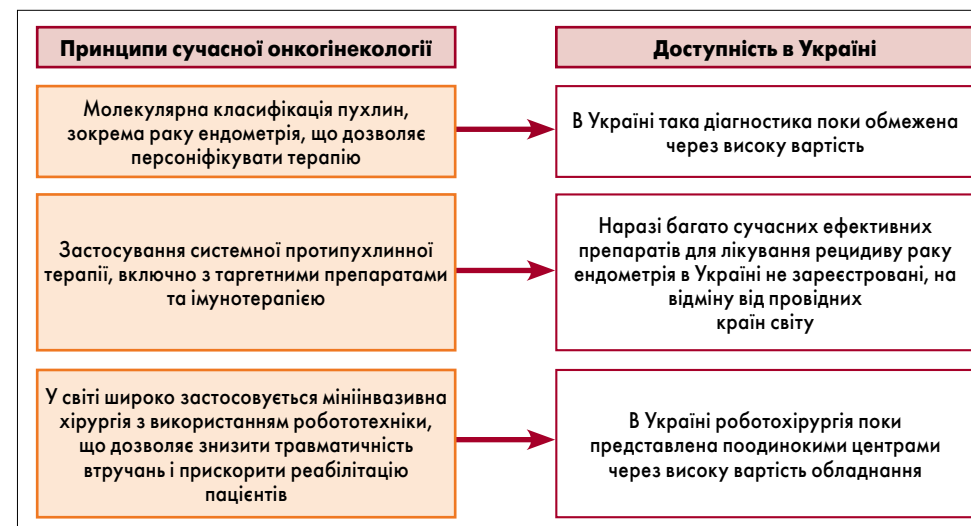


Рис. 2. Принципи сучасної онкогінекології



Вакцинація онкохворих дорослих

Настанова Американського товариства клінічної онкології

Для пацієнтів з онкологічними захворюваннями характерним є вплив на імунну систему різних факторів, які підвищують ризик інфікування, включаючи хронічне запалення, порушення функції елементів гемопоетичної лінії та специфічну терапію. Вакцинація спрямована на запобігання інфікуванню та обмеження (за можливості) тяжкості перебігу інфекції, тому оптимізація її статусу визначається як ключовий елемент нагляду за онкологічними хворими. Базуючись на даних систематичного огляду літератури з рандомізованих контрольованих і нерандомізованих досліджень ефективності та безпеки вакцин (102 публікації), Американське товариство клінічної онкології (ASCO) разом з експертною групою розглянуло докази та сформулювало рекомендації. Цільова аудиторія включає дорослих з онкологічними захворюваннями, клініцистів, що надають їм допомогу, та осіб, які контактують із хворими в побуті.

Рекомендується документування статусу вакцинації на момент першого візиту пацієнта; своєчасне забезпечення відповідними вакцинами та ревакцинація після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, терапії Т-клітинами химерних антигенних рецепторів або терапії, що виснажує В-клітини. Ефективність вакцин проти інфекції в онкопацієнтів корелює зі ступенем і типом імуносупресії та/або тяжкістю перебігу основного захворювання.

Слід враховувати, що на графіки вакцинації та ревакцинації онкохворих можуть впливати базовий імунний статус та отримана протипухлинна терапія. Як наслідок – стратегії вакцинації будуть відрізнятися від рекомендацій щодо загальної імунізації для здорового дорослого населення. (Додаткову інформацію див. на сайті www.asco.org/supportivecare.) Для оптимізації вакцинації пацієнтів з онкологічними захворюваннями ASCO співпрацює

Таблиця 1. Короткий зміст методичних рекомендацій

Клінічне питання	Рекомендація	Якість доказів	Сила рекомендації
Які планові профілактичні щеплення рекомендовані у дорослих з онкологічними захворюваннями?	1.1. Клініцисти повинні визначити статус вакцинації та переконатися, що дорослі з уперше діагностованим онкологічним захворюванням перед початком курсу лікування отримали курс сезонних вакцин, а також вакцин відповідно до віку та ризику (див. табл. 2-4) 1.2. Вакцинацію найкраще проводити за 2-4 тижні до будь-якого запланованого лікування раку. Однак неживі вакцини можна вводити і під час або після хіміо- чи імунотерапії, гормонального лікування, опромінення або хірургічного втручання	Помірна	Вагома
Які додаткові щеплення та ревакцинації рекомендовані дорослим, котрі перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, лікування CD19 CAR-T або терапію, що виснажує В-клітини?	2.1. Для відновлення індукованого вакциною імунітету слід запропонувати повну ревакцинацію, починаючи з 6-12 міс після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Введення живих і живих атенуованих вакцин слід відкласти щонайменше на 2 роки та здійснювати лише за відсутності активної GvHD чи імуносупресії. Вакцини проти COVID-19, грипу та пневмококової інфекції можна застосовувати вже через 3 міс після трансплантації 2.2. Дорослі з гемопоетичними злоякісними новоутвореннями, які отримують терапію CAR-T, спрямовану проти В-клітинних антигенів (CD19, BCMA), мають отримати вакцину проти грипу та COVID-19 не раніше ніж через 3 міс після завершення терапії. Неживі вакцини слід вводити не раніше ніж через 6 міс після завершення терапії 2.3. Дорослі, які отримують терапію, що виснажує В-клітини, мають бути ревакциновані проти COVID-19 не раніше ніж через 6 міс після завершення лікування 2.4. Онкохворі з активними гематологічними злоякісними новоутвореннями, або з тривалою дисфункцією В-клітин, або з гіпогаммаглобулінемією внаслідок терапії, або з пухлинами В-клітинної лінії мають отримувати рекомендовані неживі вакцини, навіть якщо відповідь може бути ослабленою	Помірна	Вагома
Які рекомендації щодо вакцинації дорослих осіб, котрі контактують з онкохворими?	4.0. Рекомендовано, щоб усі члени сім'ї та близькі родичі, які контактують із хворими, за можливості були вакциновані	Помірна	Вагома

Примітки: BCMA – антиген дозрівання В-клітин; CAR-T – Т-клітинна терапія химерним антигенним рецептором; GvHD – реакція трансплантату проти господаря.

Таблиця 2. Рекомендовані графіки вакцинації для онкохворих дорослих*

Вакцина	Рекомендований вік	Графік
Грип ^а	Будь-який вік	Щорічно
RSV	≥60 років	Одноразово
COVID-19	Будь-який вік	Згідно з останнім графіком CDC – для осіб з ослабленим імунітетом [17]
Tdap або Td ^б	≥19 років	Одна доза Tdap із подальшою бустерною дозою Td або Tdap через кожні 10 років
Гепатит В	Прийнята для віку 19-59 років Вік ≥60 років : вакцинувати осіб з іншими факторами ризику ^с	Дорослим віком ≥20 років застосовувати препарат із високим вмістом антигену (40 мг) і вводити трьома дозами серії Рекомбівакс HB (0, 1, 6 міс) або чотирма дозами серії Енджерікс-В (0, 1, 2, 6 міс) [18]
Рекомбінантна вакцина проти оперізуючого герпесу	≥19 років	Дві дози з інтервалом не менше 4 тижнів
Вакцина проти пневмококової інфекції	≥19 років	Одна доза PCV15, а потім PPSV23 через 8 тижнів або одна доза PCV20 ^д
HPV	Прийнята для віку 19-26 років Вік 27-45 років – спільне прийняття рішення	Три дози – 0, 1-2, 6 міс

* Адаповано з графіка імунізації дорослих CDC за медичними станами та іншими показаннями [15]. Інформація щодо торгової назви кожної вакцини у США доступна та регулярно оновлюється на веб-сторінці CDC [16]. Одночасне введення двох або більше рекомендованих неживих вакцин є прийнятним відповідно до рекомендацій CDC. При проведенні в окремі дні немає рекомендованого періоду очікування. Зверніть увагу, що PCV-15 і PPSV-23 слід застосовувати прийнятні через 8 тижнів, як зазначено в таблиці.
Примітки: RSV – респіраторно-синцітальний вірус; Td – правець і дифтерія; Tdap – правець, дифтерія і кашлюк; PCV – пневмококова кон'югована вакцина; PPSV-23 – 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина; HPV – вірус папіломи людини.
^а Живу атенуовану вакцину проти грипу у формі назального спрею не можна вводити пацієнтам з онкологічними захворюваннями.
^б Tdap містить меншу кількість дифтерійного та кашлюкового анатоксинів і використовується лише в осіб віком від 7 років. DTap – педіатрична вакцина для профілактики правця, дифтерії та кашлюку, призначена лише для дітей віком до 7 років.
^с ВІЛ, хронічні захворювання печінки, вживання ін'єкційних наркотиків, сексуальні фактори ризику, ув'язнені особи.
^д Пацієнти, які раніше отримували лише PCV13, можуть отримати одну дозу PCV20 з інтервалом в 1 рік.

Таблиця 3. Рекомендації щодо інших вакцин, які можуть бути показані дорослим з онкологічними та супутніми захворюваннями*

Вакцина	Тип вакцини	Інші фактори ризику	Рекомендація
Вакцина проти грипу типу В (Hib)	Нежива	Анатомічна аспленія	Для планової спленектомії: одна доза прийнятні за 14 днів до спленектомії (бажано)
		Функціональна аспленія	Одна доза, якщо раніше не отримували Hib
Вакцина проти гепатиту А	Нежива	Хронічні захворювання печінки, ВІЛ, MSM, бездомні, вживання ін'єкційних або неін'єкційних наркотиків, професійний вплив, подорожі	Дводозова серія HepA або трьдозова серія HepA-HepB
Вакцина проти менінгококової інфекції ^а	MenACWY (нежива)	Анатомічна або функціональна аспленія, дефіцит компонента комплементу, інгібітор комплементу (наприклад, екулізумаб, равулізумаб), подорожі, професійний ризик, призванки, проживання в інтернатах для студентів коледжів	Дводозова серія MenACWY-D Періодичність: інтервал 8 тижнів Ревакцинація через кожні 5 років, якщо зберігається ризик
		Анатомічна або функціональна аспленія (включаючи серпоподібноклітинну анемію), стійкий дефіцит компонента комплементу, інгібітори комплементу (наприклад, екулізумаб, равулізумаб), професійний ризик (мікробіологи), вагітність, спалах інфекції, MSM	Дводозова первинна серія MenB-4C з інтервалом не менше 1 місяця або трьдозова первинна серія MenB-FHbp через 0, 1-2, 6 місяців Ревакцинація через кожні 2-3 роки, якщо ризик залишається
IPV	Нежива	Ризики при подорожах (наприклад, забруднення стічними водами) – vDPV	Одна бустерна доза
MMR	Жива	Порушення імунітету: ВІЛ (CD4 >200 протягом 6 місяців), HCP, спалах захворювання, подорожі	Протипоказана при лікуванні раку та інших імунodefіцитних станів
Вітряна віспа	Жива	Постекспозиція	Протипоказана при лікуванні раку та інших імунodefіцитних станів
MVA (мавпяча віспа)	Жива (дефіцит реплікації)	Постекспозиція, професійне опромінення, високий ризик	Безпечна для застосування особам з ВІЛ або тим, хто отримує імуносупресивну терапію
Мавпяча та натуральна віспа (ACAM2000)	Жива		Протипоказана при лікуванні раку та інших імунodefіцитних станів

* Адаповано з Календаря імунізації дорослих CDC за медичним станом та іншими показаннями (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html>) [15].
Примітки: MSM – особи з одностатевими сексуальними зв'язками; HCP – медичний персонал; IPV – інактивована вакцина проти поліомієліту; vDPV – вакцина проти поліовірусу; Men – менінгококови; MMR – кір, паротит та краснуха; MVA – модифікована Vacccina Ankara.
^а Пацієнти, які не мають протипоказань до введення обох протименінгококових вакцин, можуть отримати нову вакцину MenABCWY.

Таблиця 4. Інші рекомендації щодо вакцинації раніше не імунізованих онкохворих дорослих*

Вакцина	Рекомендовані дози ^а
IPV	Повна серія із трьох доз
Tdap	Одна доза Tdap, потім одна доза Td або Tdap прийнятні через 4 тижні та третя доза Td або Tdap через 6-12 міс
Гепатит А	Проводиться серологічна оцінка на наявність інфекції в минулому. У разі негативного результату – вакцинація згідно з табл. 3
Гепатит В	Проводиться серологічна оцінка на наявність інфекції в минулому. Якщо тест на HBsAg негативний – вакцинація згідно з табл. 2
Вітряна віспа MMR	Не призначати пацієнтам з ослабленим імунітетом. Враховувати, що пацієнти із солідними пухлинами, які отримують хіміо-, імуно- або променеви терапію, мають ослаблений імунітет, вакцинацію можна розглянути прийнятні за 4 тижні до початку лікування раку або прийнятні через 3 міс після його завершення

* Адаповано з Календаря імунізації дорослих CDC за медичним станом та іншими показаннями [15].
Примітки: HBsAg – поверхневий антиген гепатиту В.
^а Час призначення рекомендованих доз: за можливості слід розпочати імунізацію перед хіміотерапією. Можна визначити імуну відповідь для прийняття рішення про введення повторних доз після завершення лікування. Відкладіть вакцинацію на 6 міс після терапії на виснаження В-клітин для рекомендованих вакцин. Див. окремі рекомендації для пацієнтів, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин або Т-клітинну терапію химерним антигенним рецептором.

з Центрами контролю та профілактики захворювань (CDC), Радою товариств медичних спеціальностей та іншими спеціалізованими товариствами в рамках 5-річної угоди про співпрацю. Угода про співпрацю ASCO також включає навчання постачальників послуг і пацієнтів завдяки координації із системами охорони здоров'я США для вдосконалення вакцинації щодо відповідності рекомендаціям, викладеним у Стандартах практики імунізації дорослого населення.

У настанові ASCO представлені рекомендовані вакцини для онкопацієнтів і визначені унікальні умови необхідності ревакцинації та терміни цього процесу. Положення настанови стисло викладені у табл. 1-4.

У табл. 2 порівнюється календар вакцинації, рекомендований на сьогодні Консультативним комітетом із практики імунізації і CDC для осіб з ослабленим імунітетом.

Протягом першого року після встановлення діагнозу інфекції є другою за поширеністю причиною смерті онкохворих, причому більшість цих смертей пов'язані з грипом і пневмонією, яким можна запобігти за допомогою імунізації [9, 193]. Хоча онкопацієнти мають

нижчу імунну відповідь на вакцини проти грипу та пневмокока, дані підтверджують безпечність і переваги вакцинації у зменшенні тяжкості інфекції і пов'язаних із ними госпіталізацій.

Досвід вакцинації проти COVID-19 підкреслює важливу роль клітинно-опосередкованого імунітету в запобіганні тяжкому перебігу хвороби. Тому загальне уявлення про ослаблену реакцію на вакцини та недостатній захист вакцин в онкопацієнтах має еволюціонувати, щоб акцентувати важливість запобігання тяжкому перебігу захворювання та критичну роль вакцин у покращенні клінічних результатів шляхом зменшення ускладнень, пов'язаних з інфекцією. Таким чином, багато онкологічних хворих отримують користь від вакцинації, навіть за ослабленої продукції антитіл.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Валентина Момот**
За матеріалами: Kamboj M., Bohlke K., Baptiste D.M. et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2024 Mar 18; JCO2400032. doi: 10.1200/JCO.24.00032.

Патогенетичне обґрунтування використання нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні аномальних маткових кровотеч

Нормальний перебіг менструального циклу (МЦ) є фундаментальним аспектом загального жіночого здоров'я. Однак у десятків мільйонів жінок у всьому світі менструація постійно серйозно позначається на їхньому фізичному, психічному та соціальному самопочутті. Метою цього огляду є визначення поняття, сучасних діагностичних методів та лікувальних підходів до усунення порушень МЦ, а також ефективних засобів контролю об'єму крововтрати при аномальних маткових кровотечах (АМК).

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, менструальний цикл, дефіцит заліза, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак натрію, Диклоберл®.

У Нідерландах перехресне опитування серед жінок віком 15-45 років показало, що 43,7% респондентів колись зверталися до лікаря загальної практики щодо будь-яких симптомів, пов'язаних із МЦ, а двома найбільш поширеними скаргами були біль униз живота та надмірна менструальна кровотеча (Shoer M.E. et al., 2019). Це необхідно враховувати в клінічній практиці як сімейному лікарю, так і гінекологу, адже у багатьох пацієнток біль нерозривно пов'язаний із МЦ, що призводить до недостатньої діагностики дисменореї. При цьому врахування об'єму крововтрати практикують лише пацієнтки після певних захворювань або ускладнень, що супроводжувалися спеціалізованою медичною допомогою. Щодо більш ширшої популяції жінок, то біль і крововтрата є загальними характеристиками МЦ, які не завжди якісно ними оцінюються.

Автори іншого дослідження за участю жінок із п'яти європейських країн встановили поширеність надмірної крововтрати та дефіциту заліза (у 27 і 63% учасниць відповідно), при цьому останній міг мати як симптомний, так і латентний перебіг (Fraser I.S. et al., 2015). Дефіцит заліза призводить до порушення транспортування кисню та ферментативних реакцій, що впливає майже на всі метаболічні шляхи в організмі. Функціональні наслідки дефіциту заліза включають втому, зниження фізичної активності, головний біль та порушення когнітивних функцій. Тому АМК слід визнати поширеною причиною залізодефіцитної анемії, і навпаки: у разі виявлення анемії у жінок репродуктивного віку необхідно провести детальний анамнестичний аналіз перебігу МЦ із метою виключення надмірних маткових кровотеч.

Менструальну кровотечу слід оцінювати за шістьма параметрами: частотою, тривалістю, регулярністю, об'ємом, наявністю або відсутністю міжменструальної та позапланової кровотечі (в осіб, які отримують комбіновані естроген-прогестинні контрацептиви). Нормальна фізіологічна менструація відбувається кожні 24-38 днів, триває <8 днів і має коливання від найдовшого до найкоротшого циклу <7-9 днів. Крім того, об'єм типової менструальної кровотечі не повинен впливати на якість життя.

АМК є аномалією МЦ, яка підрозділяється на хронічну та гостру: перша є кровотечею з тіла матки, яка визначається протягом останніх 6 міс; друга – це епізод сильної кровотечі, що потребує негайного втручання для запобігання подальшій крововтраті. Варто наголосити, що гостра АМК може виникати як самостійний епізод, так і за наявності хронічного стану, що вказує на необхідність контролю патогенетичних чинників, які впливають на розвиток АМК (Munro M.G. et al., 2011).

Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) переглянула у 2018 році системи для номенклатури симптомів фізіологічних і аномальних маткових кровотеч (AUB) та класифікацію їхніх причин (PALM-COEIN). Класифікація PALM-COEIN охоплює як структурні (поліп, аденоміоз, лейоміома, злоякісне новоутворення/гіперплазія), так і неструктурні (коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальні, ятрогенні та ін.) фактори, що призводять до АМК упродовж репродуктивного віку.

FIGO визначає АМК як кровотечу з тіла матки, яка не є фізіологічною за регулярністю, об'ємом, частотою або тривалістю і виникає за відсутності вагітності. Основними симптомами АМК є нерегулярні менструальні кровотечі та міжменструальні кровотечі. Дана патологія вражає приблизно 20-50% жінок у певний момент репродуктивного життя і впливає на його якість та загальне самопочуття. У перегляді FIGO (2018) АМК була офіційно визначена як «надмірна менструальна крововтрата, яка заважає фізичній, соціальній, емоційній та/або матеріальній якості життя жінки» (Munro M.G. et al., 2022).

Доводиться констатувати, що значна частина жінок, які страждають на АМК, не звертаються по медичну допомогу. Систематичний огляд літератури виокремлює три ключові перешкоди, з якими стикаються жінки, коли звертаються до лікаря при АМК: проблеми, пов'язані з медичною кваліфікацією, суспільні табу та низька доступність медичних послуг. Тому у всьому світі ця патологія все ще недостатньо діагностується та практично не піддається кваліфікованій терапії (Henry C. et al., 2020).

Одним із ключових компонентів покращення діагностики та лікування АМК є усвідомлення того, що фізіологія цього стану має суттєві відмінності від нормального МЦ, на які лікар має впливати етіопатогенетично.

Менструація включає злагоджену взаємодію між ендокринною та імунною системами. Відторгнення функціонального шару ендометрія подібне до запальної реакції з підвищеною проникністю судин, розпадом тканин і появою імунних клітин, включаючи нейтрофіли та макрофаги, безпосередньо в ділянці внутрішнього ендометріального шару. У жінок із нормальним МЦ через зниження рівня прогестерону по завершенні циклу верхній функціональний шар ендометрія зазнає синхронізованих змін, що зумовлюють менструацію. Натомість у жінок з АМК зниження рівня прогестерону відбувається непередбачувано (Critchley H.O.D. et al., 2020). Коли рівень цього протизапального гормону різко або нефізіологічно знижується, на ендометрії впливають фактори місцевого середовища, багатого на цитокіни та простагландини. Утворення медіаторів запалення координується під впливом фактора транскрипції NF-κB, який регулює гени, що беруть участь у запальному процесі. Під час прогестерон-домінантної секреторної фази МЦ прогестерон пригнічує NF-κB, але за недостатньої кількості гормону цей інгібуючий ефект не відбувається. Пригнічення активності запального процесу також забезпечує циркулювання естрадіолу. Враховуючи, що АМК характеризується дисфункцією місцевих ендокринних факторів, це призводить до локального збільшення в ендометрії цитокинів, хемокінів і синтезу матричних металопротеїназ. Цей процес включає подальші клітинні та молекулярні зміни, такі як апоптоз ендометрія, синтез та виділення медіаторів запалення (Evans J. et al., 2014).

АМК можна діагностувати шляхом детального клінічного обстеження. Передусім важливо оцінити медичний/репродуктивний анамнез та провести ретельний огляд органів малого таза, зосереджений на виключенні інших місць кровотечі, визначенні локалізації поточної маткової кровотечі, оцінці об'єму крововтрати, додаткових утворень і розміру матки. У контексті АМК у пацієнток репродуктивного віку обов'язковим є виключення поточної вагітності. Трансвагінальне УЗД є основним і найнадійнішим методом діагностики та оцінки структурних причин АМК, таких як міома матки, поліпи ендометрія та аденоміоз. До додаткових методів дослідження відносять гістероскопію та магнітно-резонансну томографію (Davis E. et al., 2023). Лабораторні тести, зокрема загальний аналіз крові, регулярно проводять для виявлення анемії у всіх пацієнток, які скаржаться на АМК. Якщо є серйозна підозра на порушення в каскаді коагуляції, можна рекомендувати додаткові тести на протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, кількість тромбоцитів і міжнародне нормалізоване відношення. Якщо анамнез свідчить про овуляторну дисфункцію, лабораторні тести можуть включати визначення сироваткових рівнів андрогенів, тиреотропного гормону і пролактину, залежно від характеру кровотечі та супутніх симптомів (Haddad-Fihlo H. et al., 2023).

Основні цілі лікування АМК включають усунення першопричини, якщо це можливо, а також встановлення регулярного характеру кровотечі або досягнення аменореї. Деякі ендокринопатії, такі як гіпотиреоз і гіперпролактинемія, можуть спричиняти АМК, і їх належне лікування має тенденцію до відновлення регулярних овуляторних циклів.

Ановуляторні цикли, які спостерігаються в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників, можуть спричиняти АМК, які відповідають на терапію гонадними стероїдами. Транексамова кислота також входить до схеми лікування АМК і є класичним кровоспинним засобом. Механізм її дії полягає в конкурентному блокуванні факторів зв'язування плазміногену, запобігаючи розпаду згустку (Bofill Rodriguez M. et al., 2019).

Основним фактором розвитку АМК є порушення молекулярних і клітинних процесів, які контролюють кількість крові, що виділяється під час менструації або у міжменструальний період. У пацієнток з АМК посилюється локалізована запальна реакція всередині ендометрія після падіння рівня прогестерону в кінці менструальної фази. Це перешкоджає синтезу вазоактивних речовин, які звужують спіральні артерії ендометрія, що проявляється надмірною крововтратою (Jain V. et al., 2022). У результаті посилення місцевої запальної реакції спостерігається підвищення в ендометрії рівнів цитокинів і хемокінів, відбувається міграція імунних клітин, активація матричних металопротеїназ і деградація позаклітинного матриксу. Встановлено також, що в менструальній фазі існує поріг, коли ендометрій більше не реагує на протизапальну дію прогестерону, і кровотеча неминуча, оскільки дисрегуляція дії

прогестерону та запальний каскад безпосередньо завершуються крововтратою. Тому контроль синтезу прозапальних медіаторів і вивільнення хемокінів є механізмом впливу на розвиток АМК (Wang Q. et al., 2013).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) діють на рівні ендометрія, знижуючи рівень простагландинів шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). НПЗП, які застосовують лише під час кровотечі, є ефективною опцією у жінок, що бажають завагітніти і не можуть використовувати гормональну терапію. Ці препарати суттєво купірують симптоми дисменореї та зменшують крововтрату у 75% жінок (Roy S.N. et al., 2004).

Нешодавній Кокранівський огляд довів їхню ефективність (Bofill Rodriguez M. et al., 2019). Ученими встановлено, що ендометрій жінок із надмірною менструальною кровотечею має вищі рівні простагландинів E2 та F2α порівняно із жінками з нормальною менструацією (Willman, 1976). Існують додаткові докази порушення гемостазу як прояву дисфункції співвідношення простагландину E2 до F2α (Smith, 1981) і співвідношення простагландину I2 до тромбоксану (Makarainen, 1986). Ці речовини присутні як в ендометрії, так і в міометрії. НПЗП суттєво знижують рівень простагландинів шляхом інгібування ферменту ЦОГ (Smith, 1981; Rees, 1987). Ті з них, які застосовуються для лікування кровотечі, включають мефенамінову кислоту, напроксен, ібупрофен, флурбіпрофен, меклофенамову кислоту, диклофенак, індометацин і ацетилсаліцилову кислоту. Зазвичай вважається, що немає відмінностей у клінічній ефективності між окремими інгібіторами простагландинів, хоча в огляді M. Bofill Rodriguez et al. (2019) пацієнти повідомляли, що задовільно реагують на один засіб, але менш прихильні до іншого.

Це питання було розглянуте в одному з досліджень (Riihluoma P., 1981) ефективності диклофенаку натрію при симптомах первинної дисменореї. Тридцять п'ять жінок, які не народжували (17-28 років), брали участь у подвійне сліпе перехресне дослідження протягом чотирьох менструальних періодів, які включали два періоди з диклофенаком натрію і два періоди з плацебо. Лікування диклофенаком натрію (усього 58 періодів) значно зменшувало біль порівняно із плацебо (57 періодів), що оцінювалося за кількістю симптомів (p<0,001) і 6-бальною шкалою інтенсивності болю (p<0,05). Крім того, кількість менструальних кровотеч була значно зменшена (p<0,001). Результати засвідчили, що диклофенак натрію ефективний у зменшенні не тільки болю під час менструації, а й об'єму кровотечі.

Здатність ефективно усувати больовий синдром і зменшувати об'єм крововтрати при АМК дозволяють широко застосовувати диклофенак натрію (Диклоберл®) у гінекологічній практиці. Таблетовані форми диклофенаку випускаються в дозуванні 100 мг. Кількість таблеток і режим застосування Диклоберлу встановлюють індивідуально з урахуванням тяжкості захворювання. Зазвичай терапевтична доза становить 50-150 мг. Також слід звернути увагу на інші форми діючої речовини. Супозиторії Диклоберл® забезпечують зручне введення препарату і можливість використання у пацієнтів із гастропатіями, нудотою, блюванням. Застосування НПЗП у вигляді свічок має особливі переваги, оскільки біодоступність препарату при цьому практично не знижується, а профілі ефективності і безпеки значно покращуються. Внутрішньом'язове введення препарату Диклоберл® можливе як опція швидкої дії для зменшення больового синдрому та вираженості запального процесу при розвитку АМК. У цьому випадку Диклоберл® швидко пригнічує ЦОГ і синтез простагландинів, сприяючи зміні балансу між речовинами, які впливають на кровотік та агрегацію тромбоцитів, й у кінцевому підсумку суттєво знижує крововтрату.

АМК спричинені локальною і/або загальною дисфункцією ендокринних факторів, порушенням балансу між про- та протизапальними медіаторами, а також зміною тону судин та процесу коагуляції. Синтез простагландинів в ендометрії має ключове значення для нормального функціонування репродуктивної системи жінки, однак його порушення може призводити до патологічних станів, включаючи маткові кровотечі. Посилений синтез простагландинів асоційований з аномальними скороченнями матки та надмірними кров'яними виділеннями під час менструації. Диклоберл® у складі етіопатогенетичної терапії АМК дозволяє ефективно зменшувати синтез простагландинів, а отже, й об'єм крововтрати.

Підготувала Катерина Пашинська





Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал

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)



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 призначити 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 Берг 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 «Pharmxplorer» 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**