



№ 3 (64) 2025
12 750 примірників*
Передплатний індекс 89326



9786727235489

Акушерство



Гінекологія

Все буде
Україна!

Репродуктологія



Доктор медичних наук,
професор

Дмитро Осинський

Актуальні питання
онкогінекології: інтеграція
скринінгових програм,
спеціалізованого лікування
та первинної медичної
допомоги

Читайте на сторінці 14



Кандидат медичних наук

Федір Лапій

Вакцинація під час
вагітності: концептуальні
основи, безпека та клінічна
ефективність

Читайте на сторінці 17



Американське товариство
клінічної онкології

Збереження фертильності
у пацієнтів онкологічного
профілю: оновленні
рекомендації ASCO

Читайте на сторінці 27



Міжнародні
рекомендації

Менеджмент вагінальної
інтраепітеліальної
неоплазії

Читайте на сторінці 34

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

України[©]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Акушерство



Гінекологія

Все буде
Україна!

Репродуктологія

Ліотон® 1000

Гепарин

гель

Комплексна* дія проти симптомів варикозу¹

локальна
протинабрякова
дія^{1*}

місцева
антикоагулянтна
дія^{1*}

лікування
ускладнень
варикозу¹

1 грам гелю містить: 1000 МО гепарину¹

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ліотон® 1000 гель

* Фармакологічні властивості

РЛ. UA/10905/01/01.

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Для докладної інформації дивіться інструкцію Ліотон гель. Наказ МОЗ України №411 від 07.07.2015 р.

Лікарська форма. 1 г гелю містить 1000 МО гепарину. Показання. Лікування захворювань поверхневих вен, таких як варикозне розширення вен, ускладнень тощо. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату тощо. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати препарат 1-3 рази на добу. Побічні реакції. В окремих випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.

Виробник А.МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ".

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29. Тел.: (044) 494 33 88. UA_LIO-05-2025_V1_Key_visual останнє затвердження 25.04.2025

реклама



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



9 786177 233458

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ²



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М 01А Х17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmxplorer" 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 М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. 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 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 дб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекоменується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома 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./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, 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)⁶Azgly¹⁰ЛГ-РГ) є синтетичним аналогом природного лютенізуєчого гормону - релізінг-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 спричиняти 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 неоад'ювантна терапія, що передують променевої терапії, у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози високого ризику або місцеворозповсюдженим раком передміхурової залози - застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби;

- як ад'ювантна терапія до радикальної простатектомії у пацієнтів з місцеворозповсюдженим раком простати та високим ризиком прогресування захворювання - застосування Золадексу покращувало виживаність без ознак хвороби. Рак молочної залози. Лікування поширеного раку молочної залози, чутливого до гормонального впливу, у жінок у період перед- та перименопаузи. В якості альтернативи хіміотерапії в рамках стандартного лікування жінок у період перед/перименопаузи із естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. Потоншення ендометрія. Для попереднього потоншення ендометрія перед його абляцією або резекцією. Фіброма матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромами перед хірургічною операцією. При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції суперовуляції. Золадекс 10,8 мг. Рак передміхурової залози. Терапія раку простати, при якому можливий гормональний вплив. Ендометріоз. Терапія ендометріозу, включаючи полегшення симптомів, таких як біль, та зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень. 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.** Золадекс 10,8 мг. Золадекс 10,8 мг може призводити до зниження мінеральної щільності кісток. Попередні дані свідчать, що застосування у чоловіків бісфосфонатів на додачу до агоністів ЛГ-РГ може зменшувати втрату мінералів кісток. Існуючі дані свідчать, що у більшості жінок щільність кісток відновлюється після припинення застосування препарату. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 1 капсулі у шприц-аплікаторі 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 до фармаконагляду або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Реєстраційне посвідчення Золадекс 3,6 мг UA/4236/01/01; 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 МОЗ №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



Золадекс у фокусі менеджменту гіперплазії ендометрія та фіброїдів матки: клінічні рішення й перспективи органозбереження

У рамках науково-практичної конференції «Жіночий check-up. Доброякісна та передпухлинна патологія у жінок, проблемні питання, ризики», що відбулася 9-10 травня, провідні фахівці в галузі онкогінекології та репродуктивного здоров'я обговорили сучасні підходи до ведення пацієнток із гіперплазією ендометрія та фіброїдами матки. Особлива увага була надана використанню агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону, зокрема гозереліну (Золадекс) – ефективного інструменту як медикаментозного лікування, так і в комплексі з хірургічними втручаннями.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, стромальні пухлини матки, репродуктивна функція, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, гозерелін, Золадекс.



Особливості ведення пацієнток із гіперплазією ендометрія (ГЕ) висвітлила у своїй доповіді лікар гінеколог-онколог науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи Національного інституту раку, професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Наталія Павлівна Ціп**.

ГЕ – це неінвазивна аномальна проліферація слизової оболонки матки, що є результатом тривалого впливу естрогенів при дефіциті прогестерону. Найбільш уразливими до розвитку ГЕ є жінки у перименопаузі та пізньому репродуктивному періоді. Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2014), виділяють ГЕ без атипії та атипову (ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію). У 10-30% випадків ГЕ має безсимптомний перебіг і діагностується випадково, наприклад при тривалому використанні замісної гормональної терапії, тамоксифену або під час цервікального скринінгу. У 15% пацієнток спостерігаються постменопаузальні кровотечі, також можливі міжменструальні кровотечі, менорагії та нерегулярні цикли.

Для точного діагностування слід оцінювати ендометрій у ранню проліферативну фазу (4-6-й день циклу) або через 5-10 днів після останнього застосування препарату прогестерону при замісній гормональній терапії. Сонографічні критерії недостатньо інформативні для розмежування типів ГЕ. Порогове значення товщини ендометрія, яке потребує біопсії, досі обговорюється. Проте доведено, що ризик раку зростає при потовщенні ендометрія та наявності кровотечі. Для дослідження ендометрія використовують пайпель-біопсію або гістероскопію з прицільною біопсією.

При ГЕ без атипії рекомендоване консервативне лікування (спостереження, прогестинотерапія) або хірургічне втручання. Спостереження можливе лише в пацієнток із потенційною можливістю усунути фактори ризику та за умов гістологічного контролю стану ендометрія – біопсія через 6 місяців. Якщо протягом 12 міс гіперплазія не зазнає регресу, призначають медикаментозну терапію. Першою лінією гормонотерапії є левоноргестрел-вмісна внутрішньоматкова система (ЛНГ-ВМС) або – у разі відмови жінки – пероральні прогестини в безперервному режимі. Лікування триває щонайменше 6 міс, до досягнення гістологічної регресії. Після цього проводять повторну біопсію ендометрія. Для зняття з обліку слід отримати дві послідовні негативні біопсії з інтервалом у 6 місяців. У випадках прогресування до атипії, відсутності регресу після 12 міс гормонотерапії або рецидиву ГЕ без атипії показано хірургічне лікування. Об'єм хірургічного лікування передбачає тотальну гістеректомію; питання про збереження яєчників у жінок перименопаузального віку вирішується індивідуально. У хворих із рецидивуючою гіперплазією ендометрія слід виключити наявність пухлини яєчників.

При атиповій ГЕ основним методом лікування є тотальна гістеректомія через високий (до 50%) ризик малігнізації. У жінок перименопаузального віку питання збереження яєчників, як і при гіперплазії без атипії, вирішується індивідуально. Консервативне медикаментозне лікування атипової ГЕ розглядається у жінок, які мають протипоказання до операції, страждають на екстремальне ожиріння або бажають зберегти фертильність. Терапія триває 6-12 міс з обов'язковим гістологічним моніторингом ефективності, а за її відсутності протягом 6 міс проводиться мультидисциплінарне обговорення.

При виборі медикаментозної терапії ГЕ обов'язковим є морфологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія, зокрема для визначення експресії рецепторів до прогестерону. Якщо експресія позитивна, обирається стандартна терапія препаратами прогестерону. У разі відсутності експресії доцільним є використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) протягом 6 місяців. У пацієнток з ожирінням або початковим раком ендометрія можливе поєднання агоністів ГнРГ з інгібіторами ароматази, що блокують периферичне перетворення андрогенів на естрогени, знижуючи рівень циркулюючих естрогенів. Агоністи ГнРГ додатково пригнічують секрецію гонадотропінів гіпофізом, що зменшує активність яєчників, синтез естрогенів і, відповідно, проліферацію ендометрія. Також ці препарати мають

прямий антипроліферативний ефект завдяки взаємодії з рецепторами ГнРГ на пухлинних клітинах.

Дослідження демонструють високу ефективність такої терапії. S. Uccella et al. (2022) показали, що поєднання ЛНГ-ВМС із 6-місячною терапією агоністами ГнРГ дало повну відповідь у 95% пацієнток з атиповою ГЕ та у 57% жінок із раком ендометрія. Частота рецидивів становила 20%, а частота досягнення вагітності – 85%. Як альтернатива, агоністи ГнРГ можуть призначатися в комбінації з інгібіторами ароматази для посиленого пригнічення синтезу естрогенів або окремо після повної резекції ендометрія. Частота повної відповіді при такому підході у жінок із раннім раком ендометрія становить 54-100%, а з атиповою гіперплазією – 80-100%. Частота вагітностей після зазначеної терапії становить близько 50%. Дані J. Chen et al. (2022) підтверджують ефективність комбінацій агоністів ГнРГ із ЛНГ-ВМС або летрозолом, де частота повної відповіді у пацієнток, які бажали зберегти фертильність, становила 93,5 і 95,8% відповідно. Таким чином, цільовою групою для такої терапії є жінки з передраковими станами або ранніми стадіями ендометріоїдного раку, які прагнуть зберегти репродуктивну функцію.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 52 років, одружена, має трьох дітей. Звернулася зі скаргами на тягнучий біль унизу живота та рясні нерегулярні менструації. З анамнезу відомо про тривалі рясні менструації, які з 2020 року супроводжувалися посиленням болю. У минулому встановлено ЛНГ-ВМС, однак через два роки почалися міжменструальні кровотечі. У листопаді 2023 року проведено роздільне діагностичне вишкрібання та видалення системи Мірена; гістологія підтвердила ГЕ. Симптоми поновилися, призначено дієногест, але на фоні прийому препарату кровотечі зберігалися. Через 4 міс рекомендовано розглянути гістеректомію, однак пацієнтка звернулася за альтернативною думкою. УЗД підтвердило фіброїд матки та ГЕ. Було призначено терапію препаратом Золадекс (фармацевтична компанія «АстраЗенека») у дозі 3,6 мг підшкірно з інтервалом раз на місяць (три ін'єкції). Через 3 міс пацієнтка відзначала значне покращення, майже повну відсутність болю, медикаментозну менопаузу, позитивну динаміку на УЗД. Лікування продовжено ще на 3 міс. Після завершення курсу відзначено сонографічні ознаки регресії ГЕ, зменшення розмірів фіброїду. Курс у межах 6 міс вважається безпечним, адже вплив на мінеральну щільність кісткової тканини є зворотним і зникає протягом 12 місяців.

Клінічний випадок 2

Жінка, 42 роки, вдруге одружена, має одну дитину. Під час планового УЗД виявлено ГЕ та субмукозний фіброїд матки. Проведено гістерорезектоскопію, мультифокальну біопсію ендометрія та видалення фіброїду. За результатами патогістологічного дослідження (05.02.2019 р.) встановлено діагноз атипової ГЕ та STUMP – гладком'язової пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності.

Пацієнтці було рекомендовано розглянути варіант проведення гістеректомії, від якої вона відмовилася. У межах консервативного підходу було призначено терапію агоністом ГнРГ (Золадекс) у комбінації з ВМС Мірена. Через шість місяців було досягнуто повної регресії патологічного процесу, що підтверджено гістологічно. Менструації відновилися через 50 днів після завершення терапії. Через рік після лікування жінці проведено кріоембріотрансфер, у результаті чого вона народила здорову дитину. Від радикального хірургічного втручання пацієнтка відмовилася. Період спостереження становить 4 роки, протягом яких рецидивів захворювання не виявлено.

Отже, препарат Золадекс ефективно пригнічує продукцію естрогенів, спричиняючи медикаментозну менопаузу й забезпечуючи регресію ГЕ та фіброїдів матки, що особливо актуально для жінок, які бажують уникнути радикального хірургічного втручання.



У рамках заходу завідувач онкогінекологічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук, доцент **Олена Петрівна Манжура** представила доповідь «Міома матки: сучасні вектори терапії».

Міома матки виявляється у кожній третій-четвертій жінки репродуктивного віку, причому вік встановлення діагнозу стає дедалі молодшим. Згідно з класифікацією Міжнародної федерації акушерства і гінекології (FIGO, 2011), виділяють підслизову, інтрамуральну, субсерозну та неуточнену лейоміому матки (Munro M.G. et al., 2010). Лікування може бути медикаментозним або хірургічним. Серед препаратів консервативної терапії застосовують агоністи ГнРГ, антиестрогени, прогестини, андрогени, ЛНГ-ВМС. Хірургічні методи включають міомектомію, яка може бути виконана лапароскопічно, лапаротомно або гістероскопічно. Емболізація маткових артерій дозволяє лише зменшити вузли на 40-60%, не усуваючи їх повністю. Усі інвазивні методи несуть ризики спайкової хвороби, інфекцій, утворення рубців, що може ускладнити майбутню вагітність.

З огляду на зростання частоти міоми в молодих жінок особливо актуальними стають органозберігаючі мініінвазивні методи лікування. Одним із новітніх напрямів є ультразвукова абляція (HIFU-абляція) – технологія високої інтенсивності сфокусованого ультразвуку, яка дозволяє точково зруйнувати тканину міоми або аденоміозу без ушкодження прилеглих структур. Завдяки термічному ефекту та кавітації досягається повна девіталізація патологічної ділянки. Метод є перспективним, особливо в жінок, які планують вагітність, але мають показання до видалення матки. У цьому випадку HIFU-абляція може стати єдиною можливістю зберегти репродуктивну функцію (Kim Y. et al., 2012).

Медикаментозна підготовка пацієнток із лейоміомою матки до оперативного втручання є важливим етапом у сучасному підході до лікування цієї патології. За даними Кокранівської бази (Lethaby A. et al., 2017), проведено аналіз 38 досліджень за участю 3823 жінок із симптомною міомою матки, яким було заплановано оперативне втручання. Порівнювали ефективність агоністів лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону із плацебо або іншими методами лікування. Застосування агоністів сприяло зменшенню розмірів міоми та матки, підвищенню рівня гемоглобіну, зменшенню кровотрати, потреби в переливанні крові, скороченню часу операції та кількості післяопераційних ускладнень.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні (Audebert A.J. et al., 1994) у пацієнток, які отримували Золадекс 3,6 мг протягом 3 міс до операції, мало місце зменшення об'єму матки на 42%, полегшення перебігу операції та покращення гематологічних показників порівняно з тими, хто не отримував лікування. Інше дослідження, проведене у двох бразильських лікарнях (Silva A.L.A. et al., 2023), продемонструвало покращення якості життя у жінок із лейоміомою матки, що не піддається гормональній терапії, після застосування гозереліну (Золадекс). У 82,9% пацієнток було досягнуто аменорею, зменшилися симптоми аномальних кровотеч і тазового болю. Незважаючи на наявність побічних ефектів, зокрема припливів і вагінальної сухості, терапія сприяла значному поліпшенню самопочуття.

Таким чином, використання препарату Золадекс у дозі 3,6 мг у режимі трьох ін'єкцій є доцільною тактикою перед хірургічним втручанням, зокрема для зменшення розміру міоми, покращення загального стану пацієнтки та розширення можливостей органозберігаючої хірургії. Також Золадекс може бути застосований у режимі двох-трьох ін'єкцій після HIFU-абляції для закріплення терапевтичного ефекту.

У підсумку, застосування препарату Золадекс як агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону є ефективною опцією в комплексному лікуванні гіперплазії ендометрія та міоми матки. Препарат сприяє регресії патологічних утворень, полегшує перебіг оперативного втручання та створює передумови для збереження репродуктивної функції жінки.

Підготувала **Ірина Неміш**

Роль простагландин-опосередкованих механізмів у патогенезі первинної дисменореї в умовах хронічного стресу

Первинна дисменорея є поширеною патологією, що значно впливає на якість життя жінок. Розуміння ролі простагландин-опосередкованих механізмів та впливу стресу на її перебіг є основою для розробки ефективних терапевтичних підходів. У статті представлені сучасні дані щодо поширеності первинної дисменореї та її взаємозв'язку з психоемоційним стресом.

Ключові слова: первинна дисменорея, стрес, больовий синдром запального генезу, простагландини, нестероїдні протизапальні препарати, німесулід, Німесил®.

Дисменорея є одним із найпоширеніших гінекологічних розладів серед жінок репродуктивного віку, особливо підлітків. Глобальна поширеність патології становить 41,7-94% [1, 2]. Первинна дисменорея суттєво погіршує якість життя, впливаючи на стосунки, навчання, трудову діяльність та соціальну активність жінок. Це зумовлює необхідність розробки ефективних методів її профілактики та лікування.

Дисменорея характеризується болісними спазмами в матці під час менструації, що часто супроводжуються болем у попереку, нудотою, блюванням, головним болем або діареєю. За патофізіологією розрізняють первинну дисменорею – циклічний менструальний біль без супутньої гінекологічної патології [3] та вторинну – пов'язану з гінекологічними захворюваннями (ендометріоз, лейоміома, запальні процеси, аденоміоз, поліпи ендометрія).

Дослідження 2024 року виявило високу поширеність первинної дисменореї (91,1%) різного ступеня тяжкості: легкий (17,2%), помірний (43,74%) та тяжкий (39,06%). Приблизно 11,70% учасниць потребували щомісячної госпіталізації. Порівняльний аналіз показав значуще зниження якості життя у дівчат із дисменореєю ($p < 0,0001$) [4]. Ці результати корелюють із міжнародними даними, що вказують на частоту патології до 88% [5, 6].

Стрес є ключовим фактором порушень менструального циклу. Учені виявили, що тривалість сну, вживання алкоголю, рівень стресу та анемія в анамнезі є факторами ризику нерегулярності менструацій. У студенток під впливом надмірного емоційного стресу дисменорея спостерігалася у 34,1% випадків. Китайські дослідження також підтвердили зв'язок між сильним стресом та порушеннями менструального циклу [7-9].

Менструальні спазми виникають внаслідок гіперпродукції простагландинів, що призводить до гіперскоротливості міометрія та артеріальної вазоконстрикції. Синтез простагландинів регулюється прогестероном: зі зниженням його рівня перед менструацією концентрація простагландинів підвищується. Це спричиняє скорочення м'язів матки та больовий синдром. Сучасні дослідження підтверджують пряму кореляцію між частотою дисменореї і рівнем простагландинів $F2\alpha$ ($p = 0,002$) [10].

Патофізіологічні механізми первинної дисменореї в умовах хронічного стресу

Розуміння базових механізмів дисменореї є основою для з'ясування того, як саме стрес впливає на патологічний процес та посилює больовий синдром. Так, встановлено прямий вплив стресового чинника на розвиток первинної дисменореї ($p = 0,002$). Багатофакторний аналіз виявив, що основними змінними є стрес ($p = 0,000$) і рівень простагландинів ($p = 0,003$) [12]. Під впливом стресу організм продукує надмірну кількість гормонів кори надниркових залоз, естрогенів і простагландинів. Підвищення синтезу естрогенів посилює патологічні скорочення матки, кортикостероїди спричиняють спазм міометрія, а простагландини індукують вазоконстрикцію судин матки, порушуючи кровопостачання та викликаючи циклічний біль [12-14]. Больова імпульсація передається через нейрональні мережі за допомогою нейро-медіаторів (глутамат, субстанція Р). Імунологічні каскади, опосередковані прозапальними цитокінами та хемокінами, модулюють нейрональну передачу сигналів [15]. Сенсорні нейрони експресують рецептори цитокінів (інтерлейкіну [IL] $1\beta R$, фактора некрозу пухлини α [TNF- αR], IL-6R, IL-17RA), що підтверджує роль імунної модуляції у патогенезі болю [16]. Цей процес периферичної сенситизації призводить до гіперреактивності ноцицепторів [17].

У передменструальний період цитокіни беруть участь у циклічних змінах тканин матки [18]. Ендометрій набуває ознак запалення з гіперемією та набряком внаслідок міграції лейкоцитів та продукції IL-8, IL-1, IL-6, TNF- α після зниження рівня прогестерону. Активується секреція простагландинів з арахідонової кислоти під впливом циклооксигенази 2 (ЦОГ-2) [11]. Стрес значно підвищує експресію ЦОГ-2 у корі головного мозку протягом 2-6 годин [19].

Клінічні дослідження показали, що на фоні стресу через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи посилюється синтез ЦОГ-2, що функціонує як сигнальна молекула зв'язку з нервовою системою. Разом із тим застосування селективного інгібітора ЦОГ-2 послаблювало підвищення рівня кортикостерону після стресу [20]. Відомо, що тривалий стрес погіршує соматичні процеси через модуляцію

прозапальних молекул, що пояснює високу поширеність дисменореї серед дівчат під впливом хронічних стресових факторів [9].

Нейроімунні взаємодії у патогенезі стрес-індукованого посилення дисменореї

Для повного розуміння стрес-опосередкованих механізмів дисменореї необхідно детально розглянути складні взаємодії між нервовою та імунною системами, які лежать в основі посилення больового синдрому.

Найбільш значущим наслідком хронічного стресу є імуносупресія, що виникає внаслідок складних нейроендокринних, цитокінових та клітинних змін.

Експериментальні дослідження показали, що гормони стресу (глюкокортикоїди, катехоламіни) суттєво впливають на імунну систему через активацію T2-хелперної реакції та індукцію цитокінів IL-4, IL-10, IL-13, трансформуючого фактора росту β (TGF- β). Адреналін і норадреналін додатково регулюють вивільнення про- і протизапальних цитокінів, сприяючи імунній дисрегуляції [21].

В основі стрес-індукованої імуносупресії лежать нейроендокринні механізми, включаючи активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатичної нервової системи. Хронічний стрес викликає цитокіновий дисбаланс із підвищенням прозапальних медіаторів (IL-6) та зниженням протизапальних інтерлейкінів (IL-10) [22]. Цей дисбаланс посилює тяжкість первинної дисменореї через порушення ендокринної регуляції, збільшення продукції простагландинів та інтенсифікацію скорочень міометрія.

Підвищений рівень кортизолу безпосередньо пов'язаний із посиленням болю при первинній дисменореї, оскільки стимулює синтез простагландинів у матці, призводячи до надмірної скоротливості активності, ішемії та гіпоксії. Клінічні дослідження підтверджують це: концентрація кортизолу в сироватці крові була значно вищою в жінок із первинною дисменореєю порівняно з контрольною групою ($433 \pm 180,63$ нмоль/л проти $304,2 \pm 85,58$ нмоль/л, $p = 0,0035$) [23]. Ці результати корелюють з даними Zhou et al. (2020), які вказують на прямий зв'язок між стресом, рівнем кортизолу та первинною дисменореєю [24].

Отримані висновки підтверджують зв'язок між розвитком первинної дисменореї та порушенням нейроендокринної регуляції, що охоплює не лише підвищення синтезу простагландинів, а й дисрегуляцію ферментативних систем циклу арахідонової кислоти та порушення синтезу прозапальних медіаторів. Зростає консенсус щодо проальгетичної ролі прозапальних цитокінів, оскільки в багатьох патологіях встановлена кореляція між рівнями цитокінів та інтенсивністю больового синдрому. Утім сучасні терапевтичні підходи недостатньо враховують ненейрональні фактори розвитку больового синдрому запального генезу [25].

Фармакологічні властивості німесуліду: механізми дії при дисменореї

Враховуючи складні патофізіологічні механізми розвитку дисменореї, особливого значення набуває вибір оптимального терапевтичного підходу, який би впливав на ключові ланки її патогенезу. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які пригнічують активність ЦОГ і, у свою чергу, вироблення простагландинів, є препаратами першого вибору при первинній дисменореї, оскільки мають високі профілі ефективності та безпеки. Кокранівський огляд показав високу ефективність НПЗП у полегшенні болю при дисменореї [26].

В огляді оцінювалися такі ключові показники ефективності: зменшення інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою, загальне полегшення болю, потреба в додатковій анальгезії, глобальна оцінка ефективності пацієнтками та вплив на повсякденну активність. За всіма цими критеріями НПЗП підтвердили загальну перевагу над плацебо (за винятком ацетилсаліцилової кислоти, щодо якої обсяг доказів був дуже малим). Коли НПЗП порівнювали один з одним, більшість досліджень не виявили суттєвих переваг між ними.

Однак вважається, що протизапальна та безболісна дія НПЗП зумовлена головним чином інгібуванням ЦОГ-2, тоді як побічні ефекти (зазвичай з боку шлунково-кишкового тракту [ШКТ]) пов'язані з інгібуванням ферментів ЦОГ-1.

У клінічному дослідженні показано, що німесулід, селективний інгібітор ЦОГ-2, відрізняється від інших її інгібіторів та класичних представників НПЗП [27]. Маючи схожий з останніми механізм протизапальної дії, німесулід демонструє значно вищий захисний ефект щодо ШКТ. Відомо, що німесулід запобігає ураженням ШКТ, які спричинені НПЗП, тоді як целококсиб і рофекоксиб, які є більш селективними до ЦОГ-2, не змогли запобігти розвитку виразок. Німесулід має гастропротективну дію за рахунок керованого пригнічення активності ЦОГ. Крім того, якщо селективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик серцево-судинних захворювань, то німесулід не має значної кардіотоксичності. Ці дані свідчать про те, що шлунково-кишкові побічні ефекти класичних НПЗП не можуть бути пов'язані лише з пригніченням ЦОГ-1, а також підтверджують, що німесулід є атипичним НПЗП, який відрізняється як від неселективних, так і від селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Здатність німесуліду впливати на різні медіатори та внутрішньоклітинні шляхи, що беруть участь у розвитку больового синдрому запального характеру, забезпечує його унікальний багатофакторний механізм дії. Що стосується фармакокінетики, німесулід швидко всмоктується із ШКТ після перорального прийому і здебільшого розподіляється у позаклітинних рідинах. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю фармакокінетичні профілі німесуліду не змінюються. Німесулід особливо показаний для лікування гострого болю, де переважним компонентом виступає запалення (гіпералгезія є характерною рисою болю запального генезу).

У дослідженні М. Bianchi та співавт. (2002) знеболювальна активність німесуліду, диклофенаку, целококсибу та рофекоксибу була досліджена в пацієнтів із запальною гіпералгезією. Після одноразового внутрішнього прийому всі ці протизапальні засоби знижували запальну гіпералгезію. Однак у німесуліду початок дії був швидшим, ніж в інших тестованих препаратах, і тільки в пацієнтів, які приймали німесулід, ефект був очевидним уже через 15 хвилин після застосування. Такого швидкого настання анальгезії можна досягти лише за допомогою спеціальних швидкодіючих формул інших протизапальних засобів [28].

Численні клінічні дослідження за участю жінок із дисменореєю показали, що німесулід перевищує плацебо і зіставний або ефективніший за інші НПЗП, такі як диклофенак, напроксен і мефенамова кислота. Зокрема, дані показали високу ефективність німесуліду щодо зниження внутрішньоматкового тиску та рівня простагландинів $F2\alpha$, які відіграють фундаментальну роль у розвитку первинної дисменореї [29].

На фармацевтичному ринку України німесулід представлений препаратом Німесил® (виробництво Berlin-Chemie). Одне саше препарату Німесил® містить 2 г гранул із концентрацією діючої речовини 100 мг. Це зменшує необхідність прийому знеболювальних засобів, оскільки анальгезуючий ефект зберігається близько 12 годин. В умовах соціально-економічної залученості жінок доступність препарату і тривала дія дозволяють суттєво підвищити якість життя та зменшити наслідки патології. Додаткові протизапальні властивості Німесилу сприяють зменшенню набряку міометрія, інтенсивності болю та супутніх симптомів. Жарознижувальні ефекти Німесилу можуть бути корисними в пацієнток із дисменореєю, що супроводжується субфебрилітетом, або при передменструальному синдромі з коливаннями температури тіла.

Отже, патогенез первинної дисменореї значною мірою зумовлений не лише підвищенням вироблення простагландинів, а й активністю прозапальних медіаторів циклу арахідонової кислоти. В умовах стресу стимуляція симпато-адреналової системи суттєво впливає на розвиток больового синдрому, що підтверджують дані високої поширеності первинної дисменореї серед дівчат-підлітків, які перебували в умовах стресу. Цілеспрямована дія німесуліду на рівень простагландинів та запальні медіатори болю дозволяє досягти високих показників успішності лікування первинної дисменореї. Німесулід інгібує переважно ЦОГ-2, зменшуючи синтез простагландинів, при цьому він мінімально впливає на ЦОГ-1, знижуючи ризик гастропатії. Прийом препарату Німесил® у дівчат і жінок із первинною дисменореєю дозволяє впливати на всі ланки розвитку патологічного больового синдрому.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Катерина Пашинська

і

3

З М І С Т

ГІНЕКОЛОГІЯ

Золадекс у фокусі менеджменту гіперплазії ендометрія та фіброїдів матки: клінічні рішення й перспективи органозбереження

Науково-практична конференція «Жіночий check-up. Доброякісна та передпухлинна патологія у жінок, проблемні питання, ризики»

Н.П. Ціп, О.П. Манжура 3

Роль простагландин-опосередкованих механізмів у патогенезі первинної дисменореї в умовах хронічного стресу

5

Сучасні можливості негормональної терапії клімактеричного синдрому

23

Персоналізований підхід до мінімізації побічних ефектів КОК: роль фітонутрицевтиків

31

Взаємозв'язок між рясними менструальними кровотечами, дефіцитом заліза та залізодефіцитною анемією

36

АКУШЕРСТВО

Сучасні підходи до діагностики й лікування нудоти та блювання вагітних: від амбулаторної допомоги до інтенсивної терапії

VIII Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»

В.І. Медведь, Д.Г. Коньков, Р.О. Ткаченко 8-9

Вакцинація під час вагітності: концептуальні основи, безпека та клінічна ефективність

Науково-практична конференція «Здоров'я жінки від А до Я»

Ф.І. Лапій 17

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Збереження фертильності у пацієнтів онкологічного профілю: оновленні рекомендації ASCO

27-29

Сучасні підходи до контрацепції у жінок plus size

Міждисциплінарна конференція «Метаболічний ретрит. Персоналізація менеджменту при СПКЯ, ожирінні, інсулінорезистентності»

О.О. Єфіменко 33

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Актуальні питання онкогінекології: інтеграція скринінгових програм, спеціалізованого лікування та первинної медичної допомоги

Науково-практична конференція «Жіночий check-up: доброякісна та передпухлинна патологія у жінок, проблемні питання, ризики»

Д.С. Осинський, О.Б. Ярошук, О.В. Процюк 14-16

Менеджмент вагінальної інтраепітеліальної неоплазії

Рекомендації Європейського товариства онкогінекологів (ESGO) / Міжнародного товариства з вивчення вульвовагінальних захворювань (ISSVD) / Європейської колегії з вивчення захворювань вульви (ECSVD) / Європейської федерації кольпоскопії (EFC) 2023 року.....

34-35

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Онкогематологічні захворювання та вагітність:

мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнток 10-11

Інсулінорезистентність у менопаузі:

патогенетичні механізми та терапевтичні підходи

Науково-практичний майстер-клас «Метаболічний ретрит. Персоналізація менеджменту при СПКЯ, ожирінні, інсулінорезистентності»

Л.К. Соколова 13

Роль кальцію D-глюкарату в регуляції обміну естрогенів та гормонозалежних станів молочної залози: інтегративний огляд

18-19

Варикозна хвороба поверхневих вен нижніх кінцівок у жінок: особливості консервативного лікування

20-21

Інсулінорезистентність як тригер гормонального дисбалансу та феномен системного запалення

Науково-практичний майстер-клас «Метаболічний ретрит. Персоналізація менеджменту при СПКЯ, ожирінні, інсулінорезистентності»

Н.П. Захаренко 25

ДАЙДЖЕСТ

АКТУАЛЬНО

Рекомендовані щеплення для дорослих: додатковий захист, про який важливо пам'ятати

Вакцинація потрібна як дітям, так і дорослим. Усі ми щодня стикаємось зі збудниками інфекцій: у транспорті, на роботі, у магазинах, навіть удома. Ми можемо захворіти самі й, не знаючи цього, наражати на небезпеку інших – дітей, літніх батьків, колег. Тому вакцинація в дорослому віці захищає і нас самих, і наших близьких.

В Україні, обов'язковим для дорослих є щеплення проти дифтерії та правця, яке проводиться вакциною АДП-м раз на 10 років починаючи з 16-річного віку. Ці щеплення безкоштовні для громадян України.

Рекомендовані щеплення для додаткового захисту

Окрім обов'язкових є низка рекомендованих щеплень, які можна зробити в закладах охорони здоров'я як державної форми власності, так і приватної. Для цього необхідно звернутися до сімейного лікаря або терапевта, отримати рецепт на відпуск вакцини та придбати її в аптечній мережі.

Кому в першу чергу рекомендовані додаткові щеплення?

Передусім рекомендовані щеплення варто зробити дітям і людям, які мають ослаблений імунітет або підвищений ризик контакту з інфекціями:

- людям із хронічними захворюваннями;

- людям віком 60+;

- медичним працівникам, освітянам, військовим, працівникам транспорту, сфери обслуговування та житлово-комунальних послуг;

- мандрівникам та іншим вразливим групам.

Чим небезпечні хвороби, від яких захищають рекомендовані щеплення?

Пневмококова інфекція спричиняє отити, пневмонії, менінгіт і навіть сепсис.

- Передається повітряно-крапельним шляхом – при кашлі, чханні або тісному контакті з хворим. Особливо небезпечна для літніх людей.

- Щеплення – ефективний спосіб профілактики ускладнень і госпіталізації.

Менінгококова інфекція – це бактеріальне захворювання з високим ризиком тяжкого перебігу менінгіту та сепсису.

- Передається повітряно-крапельним шляхом, але для інфікування зазвичай потрібен тісний або тривалий контакт.

- В Україні доступні вакцини проти поширених штамів А, С, W та Y.

Вітряна віспа (вітрянка) у дорослих має значно тяжчий перебіг, ніж у дітей, а у вагітних може спричинити ураження плода.

- Передається повітряно-крапельним шляхом і дуже легко – навіть під час короткого перебування в одному приміщенні з хворим.

- Якщо ви не хворіли на вітрянку в дитинстві – рекомендовано зробити щеплення.

Гепатит А викликає ураження печінки.

- Передається через брудні руки, забруднену воду або їжу.

- Вакцинація рекомендована працівникам харчової галузі, комунальних служб, військовим, мандрівникам і батькам малолітніх дітей.

Гепатит В може спричиняти хронічну хворобу печінки, цироз і рак печінки.

- Передається через інфіковану кров або інші біологічні рідини (під час незахищеного статевих контакту, через нестерильний інструментарій, у ході операційних і хірургічних втручань, переливання крові, від матері до дитини під час пологів).

- До 2001 року щеплення проти гепатиту В не було у переліку обов'язкових, тож людям, які народилися раніше і зазвичай не мають такого щеплення, рекомендовано його отримати, звернувшись до свого сімейного лікаря. Якщо за місцем прийому вакцини відсутня, сімейний лікар скерує до закладу охорони здоров'я, де можна зробити щеплення.

Папіломавірусна інфекція спричиняє вірус папіломи людини (ВПЛ), який небезпечний тим, що може викликати онкологічні захворювання – рак шийки матки, статевих органів, ротоглотки.

- Передається переважно статевим шляхом.

- Вакцинація найбільш ефективна, якщо її зробити до початку статевих життів. Однак щеплення може бути корисним і дорослим людям, як жінкам, так і чоловікам.

Грип може спричинити ускладнення навіть у людей із міцним імунітетом. Для людей із хронічними хворобами, вагітних та літніх осіб грип особливо небезпечний.

- Передається повітряно-крапельним шляхом і швидко поширюється у колективах, родині, громадському транспорті.

- Щеплення потрібно робити щороку, бажано у вересні – жовтні, до початку епідемічного сезону, але можна й пізніше, доки є ризик інфікування грипом.

COVID-19 може спричиняти серйозні ускладнення: запалення легень, порушення роботи серця, судин, мозку. Особливо небезпечна коронавірусна хвороба для осіб із хронічними хворобами, ослабленим імунітетом і для людей старшого віку.

- Передається повітряно-крапельним шляхом – під час кашлю, чхання або розмови, а також через забруднені поверхні.

- Вакцинація проти COVID-19 є безкоштовною. Вона знижує ризик тяжкого перебігу хвороби, госпіталізації та смерті. Рекомендовано робити бустерні дози, особливо вразливим групам населення.

Порадьтеся з лікарем та отримайте щеплення, які захистять вас і ваших близьких від небезпечних хвороб та їхніх наслідків.

За матеріалами Центру громадського здоров'я <https://phc.org.ua>

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ РОЗЧИН КСИЛАТ

З АНТИКЕТОГЕННОЮ ДІЄЮ



ВИРАЖЕНА АНТИКЕТОГЕННА ДІЯ

- КСИЛІТОЛ ЗМЕНШУЄ КІЛЬКІСТЬ ЖИРНИХ КИСЛОТ, ЩО ОКИСЛЮЮТЬСЯ ДО АЦЕТИЛ-КОА^{1, 3-5}
- КСИЛІТОЛ СТИМУЛЮЄ СИНТЕЗ ПІРОВОГРАДНОЇ КИСЛОТИ ТА ОКИСЛЕННЯ АЦЕТИЛ-КоА В ЦИКЛІ КРЕБСА^{1, 5}

КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО АЦИДОЗУ

- НОРМАЛІЗАЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ТКАНИНАХ⁵
- НАТРІЮ АЦЕТАТ ЗАБЕЗПЕЧУЄ ПОВІЛЬНЕ ЗАЛУЖЕННЯ КРОВІ БЕЗ РІЗКИХ КОЛИВАНЬ pH³⁻⁵

ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНЕ ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ

- КСИЛІТОЛ ПОКРАЩУЄ ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН (СПРІЯЄ СИНТЕЗУ ЕНДОГЕННОГО ІНСУЛІНУ)^{4, 5}
- ≈ 28 АТФ УТВОРЮЄТЬСЯ З 1 МОЛЕКУЛИ КСИЛІТОЛУ⁵

КОРЕКЦІЯ ВОДНО- ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ ТА РЕГІДРАТАЦІЯ

- ІНФУЗІЯ ЗБАЛАНСОВАНОГО ЗА ЕЛЕКТРОЛІТНИМ СКЛАДОМ РОЗЧИНУ⁵

60 кг x 6 мл



400 мл

= 360 мл

80 кг x 6 мл



400 мл

+



200 мл

= 480 мл

100 кг x 6 мл



400 мл

+



200 мл

= 600 мл

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КСИЛАТ.

Склад: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнію хлорид) 0,1 мг; Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ В05Х А31. Фармакологічні властивості. Ксилітол – п'ятиатомний спирт. Чинить виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Показання. Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, при операційному, при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій крововтраті, а також при затяжних гнійних процесах, при різних інфекційних захворюваннях. Спосіб застосування та дози. Дорослим вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50–70 крапель на хвилину, тобто 2,1–3 мл/кг/год або 150–210 мл/год. Максимальна доза для дорослих – 2100 мл на добу або 1,5 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Максимальна швидкість інфузії – 210 мл/год (70 крапель на хвилину) = 0,15 г ксилітолу/кг маси тіла/год. У передопераційний період та після різних хірургічних втручань дорослим вводити краплинно у дозі 400–600 мл (6–10 мл/кг) на добу, одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення), щоденно, протягом 3–5 днів. Для парентерального харчування хворих, у тому числі хворих на цукровий діабет – дорослим вводити по 600–1000 мл (10–15 мл на 1 кг маси тіла хворого) на добу, одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення). Побічні реакції. Алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, рідко – тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферичних вен у місці введення. Р.П. UA/1070/01/01, термін дії р.п. необмежений з 02.01.2019.



Сучасні підходи до діагностики й лікування нудоти та блювання вагітних: від амбулаторної допомоги до інтенсивної терапії

За матеріалами VIII Міжнародного конгресу «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»

Проблема нудоти та блювання вагітних (НБВ) є надзвичайно актуальною з огляду на її поширеність – щонайменше 85% жінок під час вагітності скаржаться на нудоту різного ступеня вираженості, а багато з них мають епізоди блювання. Приблизно 35% вагітних визнають ці прояви достатньо тяжкими, що обмежують їхню фізичну активність і порушують повсякденну діяльність. Водночас лише 1-2% вагітних потребують госпіталізації з приводу нудоти та блювання. Через надзвичайну розповсюдженість даної патології і вагітні, і лікарі нерідко схильні применшувати необхідність своєчасного лікування, що може призводити до прогресування захворювання з розвитком тяжких ускладнень. У рамках VIII Міжнародного конгресу «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» провідні експерти обговорювали сучасні підходи до діагностики та лікування НБВ.

Ключові слова: нудота та блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, гестоз, кетоацидоз, дегідратація, інфузійна терапія, ксилітол, Ксилат®.



Член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь представив доповідь, у якій детально висвітлив проблематику НБВ як одного з найпоширеніших патологічних станів, пов'язаних із гестацією.

Традиційно надмірне блювання вагітних розглядалося як симптомо-комплекс, що включає невинне блювання, втрату маси тіла, гіпокаліємію й/або кетонемію. Відповідно до сучасного визначення, НБВ – це стан, при якому спостерігається нудота й/або блювання, що починається на ранніх термінах гестації (до 16 тижнів), спричиняє нездатність жінки нормально харчуватися та вживати рідину, а також значно обмежує її повсякденну активність.

НБВ має багатфакторну патофізіологічну основу із залученням психологічних, генетичних, гормональних і гастроентерологічних чинників. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією хоріонічного гонадотропіну й естрогенів та вираженістю клінічних проявів НБВ. Парадоксально, але саме високий рівень цих гормонів, що свідчить про нормальний розвиток вагітності, зумовлює тяжкість симптоматики.

Вагітність як фізіологічний стан характеризується схильністю до кетогенезу. Плацентарний лактоген, структурно подібний до соматотропного гормону, синтезується в надзвичайно великій кількості (близько 1 г/добу), має потужну контрінсулярну дію, пригнічуючи утилізацію глюкози периферичними тканинами і створюючи стан фізіологічної інсулінорезистентності. Йому властива виражена кетогенна активність через стимуляцію ліполізу в печінці, внаслідок чого жири використовуються для забезпечення енергетичних потреб з утворенням кетонів тіл. Додатковими факторами, що сприяють виникненню кетозу у вагітних, є аліментарна недостатність, дефіцит інсуліну або інсулінорезистентність, зневоднення внаслідок блювання, зменшення буферної ємності крові, підвищена продукція контрінсулярних гормонів та стрес.

Тяжка форма раннього гестозу може призводити до серйозних ускладнень. Дефіцит вітаміну В₁₂ у тяжких випадках спричиняє розвиток енцефалопатії Верніке з високою перинатальною смертністю (близько 40%). Синдром осмотичної демієлінізації може розвиватися внаслідок надшвидкої корекції гіпонатріємії. Зневоднення та обмеження фізичної активності підвищують ризик тромбоемболії. Тяжкий перебіг раннього гестозу асоціюється з несприятливими перинатальними наслідками.

Відповідно до сучасних рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, лікування НБВ має розпочинатися з немедикаментозних методів (імбир, ромашка, вітамін В₆, акупунктура) залежно від доступності та вподобань вагітної. За недостатньої ефективності або тяжкого перебігу доцільне медикаментозне лікування з урахуванням ступеня тяжкості симптомів, наявності зневоднення та електролітних порушень. За тяжкого перебігу показана госпіталізація із застосуванням інтенсивної терапії для коригування водно-електролітних порушень, відновлення кислотно-основного балансу та профілактики ускладнень.



Директор Навчально-наукового інституту інноваційних медичних та освітніх технологій Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, виконавчий директор ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Геннадійович Коньков у своїй доповіді зосередив увагу на сучасних підходах до амбулаторного лікування НБВ.

При веденні пацієнток із НБВ основні терапевтичні заходи мають бути спрямовані на зменшення нудоти, позивів до блювання, так званого сухого блювання, та лікування супутніх порушень моторики шлунка. Невід'ємними компонентами комплексного підходу є забезпечення

повноцінного харчування, психосоціальна підтримка, моніторинг та запобігання побічним реакціям.

У ході розробки вітчизняних стандартів постала проблема, що у світовій практиці для лікування надмірного блювання вагітних використовується понад 50 препаратів, однак більшість із них в Україні мають обмеження щодо застосування під час вагітності – є або протипоказаними, або небажаними. Важливо дотримуватися принципів безпеки для пацієнта та уникати поліпрагмазії, яка не приносить користі ані в лабораторному, ані в терапевтичному сенсі.

Першочерговим аспектом менеджменту НБВ є адекватна нутритивна підтримка. У західних країнах цим питанням займаються спеціально підготовлені фахівці – репродуктивні нутриціологи, проте в Україні ця галузь лише на початковому етапі розвитку. Важливо розуміти, що нутритивна підтримка – це не просто дієта, а системний підхід із використанням збалансованого харчування, мінералів і вітамінів. Рекомендації щодо харчування мають бути конкретними й детальними, а не обмежуватися загальними порадами.

В Україні терапією першої лінії у жінок із НБВ є піридоксин (вітаміну В₆). Імбир, хоча й не зареєстрований як лікарський препарат, може застосовуватися у складі суплементів.

Раннє лікування НБВ запобігає прогресуванню до надмірного блювання з його ускладненнями. Ключовим елементом успішної терапії є активне залучення пацієнтки до лікувального процесу. Сучасний підхід до менеджменту НБВ передбачає амбулаторне лікування або лікування

в умовах денного стаціонару. Досвід пандемії COVID-19 та воєнного часу підтвердив, що при контрольованому стані немає необхідності перевантажувати стаціонари. Надання допомоги жінкам із НБВ можливе в умовах сімейної амбулаторії або вдома за умови забезпечення швидкого та спрощеного доступу до медичної допомоги.

У випадку призначення інфузійної терапії перевага віддається гіперосмолярним кристалоїдним розчинам на основі багатоатомного спирту ксилітолу (Ксилат®, ТОВ «Юрія-Фарм») та 6% розчину сорбітолу, які сприяють ефективному купіруванню даного патологічного стану. Також застосовуються розчини Хартмана та натрію хлориду. Важливо дотримуватися правильного режиму введення препаратів, уникаючи швидкої інфузії великих об'ємів рідини.

Сучасні дані демонструють, що амбулаторне лікування, що передбачає внутрішньовенне введення рідини, не поступається за ефективністю стаціонарному, при цьому зменшує навантаження на лікувальні заклади.



Доповідь «Сучасна інфузійна терапія ранніх гестозів» представив президент Асоціації акушерських анестезіологів України, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст із питань акушерської реанімації Департаменту охорони здоров'я м. Києва, доктор медичних наук Руслан Опанасович Ткаченко, у якій висвітлив актуальні аспекти інтенсивної терапії тяжких форм НБВ.

Надмірне блювання вагітних призводить до комплексу патофізіологічних порушень: дегідратації, дизелектролітемії (першочергово – гіпонатріємії, гіпокаліємії), зниження рівня сечовини в плазмі крові та кетоацидозу.

Ці розлади зазвичай досягають піку приблизно на 9-му тижні вагітності, хоча в окремих випадках можуть тривати до 20-го і навіть 24-го тижня. Статистика свідчить, що лише 5% пацієнток із надмірним блюванням вагітних потребують госпіталізації для проведення інтенсивної терапії. Варто зазначити, що жінки, які перенесли hyperemesis gravidarum, відносяться до групи ризику повторного виникнення цього ускладнення при наступних вагітностях.

Дегідратація і кетоацидоз є основними ускладненнями надмірного блювання вагітних. Тахікардія та артеріальна гіпотензія – класичні ознаки дегідратації; паралельно можуть розвиватися прояви гіпертиреозу, гіпопротеїнемії, центрилобулярного некрозу та жирової дистрофії печінки. Рідкісним, але серйозним ускладненням є енцефалопатія Верніке, яка проявляється офтальмоплегією з ністагмом, атаксією та сплутаністю свідомості. Описані також випадки розривів стравоходу внаслідок надмірного блювання.

Згідно із сучасними даними, внутрішньовенна інфузійна терапія зазначеного стану продемонструвала вищу ефективність і кращу переносимість порівняно з пероральною гідратацією. Пацієнтки, які отримували інфузійну терапію, мали вищий рівень задоволеності лікуванням, більший приріст ваги, значне зменшення кетонурії та частоти блювання, а також меншу потребу в додатковому лікуванні й подальшому проведенні внутрішньовенної терапії на амбулаторному етапі.

Важливо зазначити, що інфузійна терапія не є автоматичним показанням до госпіталізації. Внутрішньовенну інфузію можна проводити амбулаторно або в умовах денного стаціонару, що відповідає сучасним клінічним настановам.

При плануванні інфузійної терапії слід дотримуватися «принципу чотирьох D»: Drug (препарат), Dose (доза), Duration (тривалість) та De-escalation (деескалація). Необхідно зважено підходити до вибору лікарського засобу, коректно розраховувати об'єм інфузії, спостерігати за клінічною ефективністю та планувати тривалість лікування. Слід пам'ятати, що стратегія надмірної інфузійної терапії може супроводжуватися ускладненнями.

При виборі інфузійних розчинів для лікування надмірного блювання вагітних слід враховувати їх можливі недоліки. Використання 5% глюкози потребує профілактичного введення тіаміну. Стосовно 0,9% розчину хлориду натрію слід зазначити, що концентрація хлору в ньому (154 ммоль/л) майже в півтора рази вища, ніж у плазмі крові (98-105 ммоль/л), що може призводити до розвитку в пацієнта гіперхлоремічного ацидозу. Тому перевагу слід віддавати збалансованим кристалоїдним розчинам.

Оптимальним вибором для інфузійної терапії у даної категорії пацієнтів є розчини на основі багатоатомних спиртів, зокрема 5% ксилітол (Ксилат®). Цей препарат забезпечує малооб'ємну інфузію, енергозабезпечення та антикетогенний вплив за рахунок стимуляції утворення гліцерофосфату та його залучення в пентозофосфатний цикл. Це веде до зменшення кількості вільних жирних кислот, активації гліколізу через утворення піровиноградної кислоти, посилення глікогеноутворення в печінці та стимуляції вироблення ендogenous інсуліну.

Рекомендоване дозування ксилітолу – 5-6 мл/кг маси тіла, що для пацієнтки масою 60 кг становить 400 мл, 80 кг – 600 мл, 100 кг – 800 мл на добу. Навіть після досягнення клінічного ефекту та зниження рівня β-оксимасляної кислоти рекомендовано продовжувати введення ксилітолу ще протягом 3 днів.

У підсумку слід зазначити, що схема інфузійної терапії у пацієнток із надмірним блюванням вагітних має бути індивідуалізованою та базуватися на патофізіологічних механізмах розвитку даного стану. Це не шаблонне рішення, а мистецтво балансу, де кожна вагітна потребує унікального підходу.

Підготувала Олена Речмедіна

①

3

Онкогематологічні захворювання та вагітність: мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнток

Пропонуємо до вашої уваги огляд нової позиційної заяви, яка ґрунтується на сучасних доказових даних та експертній думці, щодо менеджменту гострої лейкемії та агресивної лімфони під час вагітності. Документ розроблено Австралазійською робочою групою, до складу якої увійшли гематологи, акушери-гінекологи, спеціалісти клінічної тератології, радіології, ядерної медицини, материнсько-плодової медицини й представники пацієнток, та опубліковано в журналі *Lancet Haematology* в лютому 2025 року під авторством Georgia Mills та колег із провідних австралійських медичних установ.

Ключові слова: вагітність, гематологічні злоякісні новоутворення, гостра лейкемія, агресивна лімфома, мультидисциплінарний підхід, нейтропенія, хіміотерапія.

Гематологічні злоякісні новоутворення під час вагітності, включаючи різновиди гострої лейкемії та агресивної лімфони, становлять унікальний терапевтичний виклик для клініцистів. Епідеміологічні дані свідчать про стійку тенденцію до зростання частоти цих захворювань у період гестації. За результатами великого австралійського популяційного дослідження, яке охопило понад 1,7 млн вагітних, поширеність гематологічних злоякісних новоутворень становить приблизно 12,5 випадку на 100 тис. вагітностей [1, 2]. Особливо показовою є динаміка захворюваності протягом останніх двох десятиліть, коли спостерігається значне зростання частоти гематологічних злоякісних новоутворень під час вагітності на 2,7% щорічно в період 1994–2013 років. Цю тенденцію дослідники пов'язують із комплексом факторів, серед яких провідну роль відіграють збільшення материнського віку, суттєве поліпшення діагностичних можливостей сучасної медицини та підвищення рівня залученості жінок до систем охорони здоров'я [1, 2].

Клінічне ведення гематологічних злоякісних новоутворень під час вагітності вимагає унікального балансу між потребами двох пацієнтів — матері та плода. Головне завдання лікарської команди полягає у призначенні оптимальної для пацієнтки терапії з одночасним забезпеченням максимально сприятливого результату вагітності. Мультидисциплінарний підхід до ведення таких пацієнток є не просто рекомендованим, а й абсолютно необхідним для досягнення оптимальних клінічних результатів.

Діагностичні виклики та стратегії їх подолання Клінічні особливості перебігу захворювання

Діагностика гематологічних злоякісних новоутворень під час вагітності являє значний клінічний виклик через схожість багатьох симптомів із фізіологічними змінами гестаційного періоду. Такі клінічні прояви, як зміни маси тіла та апетиту, свербіж шкірних покривів, нічна пітливість, підвищена втомлюваність і больові відчуття, часто неправильно інтерпретуються як нормальні фізіологічні зміни вагітності, що може призводити до затримки діагностики основного захворювання [4].

Гематологічні показники під час нормальної вагітності також зазнають суттєвих фізіологічних змін, що ускладнює інтерпретацію результатів лабораторної діагностики. Анемія, особливо залізодефіцитного характеру, помірний тромбоцитопенія, лейкоцитоз із нейтрофілією зсувом та невелике збільшення кількості мієлоїдних попередників є типовими знахідками за нормальної вагітності [5, 6]. Проте наявність виражених змін, таких як значна нейтропенія, панцитопенія або наявність атипових клітинних елементів, особливо мієлобластів або атипових лімфоцитів при мікроскопічному дослідженні мазка периферичної крові, завжди потребує подальшого ретельного обстеження.

Гістопатологічна діагностика та інвазивні процедури

Встановлення точного гістопатологічного діагнозу при підозрі на лейкемію або лімфому вимагає проведення інвазивних діагностичних процедур. Для діагностики лейкемії необхідне виконання аспірації кісткового мозку та трепанобіопсії, тоді як у випадку лімфони показана біопсія лімфатичного вузла. У деяких клінічних ситуаціях для повної діагностичної ясності може знадобитися проведення обох типів процедур [4].

Комплексне діагностичне обстеження має включати широкий спектр додаткових досліджень. Біохімічний аналіз крові, специфічні вірусні серологічні тести, коагулограма з визначенням концентрації фібриногену є обов'язковими компонентами діагностичного алгоритму. За клінічними показаннями може бути необхідним проведення аналізу спинномозкової рідини або нейровізуалізаційних досліджень для виключення ураження центральної нервової системи.

Методи медичної візуалізації: безпека та ефективність

Сучасні підходи до візуалізації під час вагітності базуються на принципі максимальної діагностичної інформативності при мінімальному ризику для плода. Методи візуалізації без іонізуючого випромінювання, такі як ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія без контрастного підсилення, вважаються золотим стандартом безпеки під час вагітності.

Водночас методи з використанням іонізуючого випромінювання, включаючи позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) із ¹⁸F-фтордезоксиглюкозою (18F-ФДГ), комп'ютерну томографію (КТ) та рентгенографію, можуть обережно використовуватися за клінічними показаннями, оскільки ризик для плода від доз радіації, пов'язаних з окремими діагностичними дослідженнями, є незначним або дуже низьким [10].

Механізми фетального опромінення залежать від типу діагностичної процедури. При дослідженнях ядерної медицини фетальне опромінення складається з кумулятивної дози радіації від материнських тканин та можливого плацентарного переносу радіофармацевтичних препаратів. При діагностичних радіологічних процедурах фетальне опромінення відбувається переважно через розсіяне випромінювання від досліджуваного материнського органа.

Радіобіологічні аспекти безпеки плода

Розуміння потенційних ефектів іонізуючого випромінювання на плід є критично важливим для прийняття обґрунтованих клінічних рішень. Радіація здатна іонізувати тканини плода, спричиняючи два принципово різних типи біологічних ефектів: детерміновані та стохастичні.

Детерміновані ефекти характеризуються втратою функції тканин і мають чітко визначений поріг дози, нижче якого вони не виникають. При перевищенні порогових значень тяжкість ефекту прогресивно збільшується з дозою опромінення. Серед детермінованих ефектів найбільш клінічно значущими є втрата вагітності, фетальні аномалії розвитку, порушення нейророзвитку та затримка внутрішньоутробного росту плода. Критично важливим є факт, що ці ефекти спостерігаються виключно при загальних фетальних дозах, що перевищують 100–200 мГр [12–14].

Стохастичні ефекти радіації не мають порогової дози, а їх імовірність збільшується пропорційно дозі опромінення. Найбільш значущим стохастичним ефектом є потенційна індукція злоякісних новоутворень у дитинстві після внутрішньоутробного опромінення. Величина стохастичних ефектів при дозах <100 мГр залишається предметом наукової дискусії навіть серед провідних експертів у галузі радіаційної безпеки [16].

Позитронно-емісійна томографія в діагностиці лімфом

Стадіювання лімфом за допомогою ПЕТ-сканування з 18F-ФДГ відіграє ключову роль у сучасній онкогематології, забезпечуючи точне документування поширеності захворювання, створення базової лінії для подальшого моніторингу терапевтичної відповіді та прийняття оптимальних терапевтичних рішень. Декілька ретроспективних серій випадків ПЕТ-досліджень під час вагітності продемонстрували, що середня поглинена плодом доза опромінення становить 4,06 мГр зі стандартним відхиленням 3,22 мГр [14, 17, 18]. Сучасні протоколи ПЕТ-сканування зазвичай включають низькодозовий КТ-компонент, при якому плід зазнає опромінення в межах 4–5 мГр. Ця доза є цілком адекватною для забезпечення необхідної анатомічної локалізації та корекції ослаблення ПЕТ-зображення без суттєвого збільшення радіаційного навантаження на плід.

Враховуючи відносно низьке загальне радіаційне навантаження та надзвичайно важливу клінічну інформативність дослідження, експерти рекомендують не відмовлятися від проведення ПЕТ-сканування з 18F-ФДГ під час вагітності за наявності чітких клінічних показань. Повторні візуалізаційні дослідження для оцінки терапевтичної відповіді

рекомендовано проводити у випадках, коли отримані результати можуть суттєво змінити тактику ведення захворювання [19].

Терапевтичні стратегії та мультидисциплінарний підхід

Організація мультидисциплінарної команди

Ефективне лікування гематологічних злоякісних новоутворень під час вагітності можливе виключно в рамках високоорганізованого мультидисциплінарного підходу. Останній має включати досвідчених фахівців різних спеціальностей, які мають практичний досвід ведення подібних випадків. Оптимальним є розташування всіх членів команди в межах одного медичного закладу для забезпечення максимальної координації лікувального процесу.

Ключові клінічні міркування при виборі терапевтичної тактики включають детальний аналіз природного перебігу основного онкологічного захворювання, ретельне вивчення вподобань й очікувань пацієнтки та її сім'ї, а також урахування специфічних фізіологічних змін вагітності, які можуть суттєво впливати на фармакокінетичні параметри лікарських засобів.

Рекомендована структура мультидисциплінарної команди має включати акушера-гінеколога або спеціаліста з медицини матері та плода, гематолога-онколога, лікаря акушерської медицини, акушерку, спеціалізовану гематологічну медичну сестру, клінічного фармацевта, спеціаліста з тератології, сімейного лікаря, соціального працівника, лікаря-реаніматолога, спеціаліста із психічного здоров'я, дієтолога, фізіотерапевта, неонатолога, анестезіолога, спеціаліста з репродуктивної медицини, консультанта з лактації та представників служби акушерської допомоги вдома.

Еволюція хіміотерапії під час вагітності

Використання хіміоімунотерапії під час вагітності демонструє позитивну динаміку протягом останніх 25 років, що відображає прогрес як у розумінні фармакології протипухлинних препаратів, так і в розвитку перинатальної медицини. За цей період спостерігається значне зменшення частоти несприятливих перинатальних наслідків, включаючи спонтанні викидні, штучне переривання вагітності з медичних показань, мертвонародження та передчасні пологи у пацієнток, які отримували лікування з приводу онкологічних захворювань під час вагітності [30].

Результати декількох проспективних досліджень довгострокового спостереження надають переконливі докази відсутності клінічно значущих відмінностей у нейрокогнітивному та серцево-судинному розвитку дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу хіміотерапевтичних препаратів, порівняно з контрольними групами дітей відповідного віку [32, 33]. Ці дані є особливо важливими для консультування пацієнток та прийняття інформованих рішень щодо тактики лікування.

Особливості лікування в першому триместрі

Перший триместр вагітності характеризується найвищою вразливістю плода до тератогенних впливів лікарських засобів. Критичний період ембріогенезу припадає на 2–8-й тижні гестації, коли відбувається формування основних органів і систем плода. Фармакокінетичні властивості більшості цитотоксичних агентів забезпечують їх відносно легке проникнення через плацентарний бар'єр [37].

Потенційні ризики хіміотерапії в I триместрі включають широкий спектр несприятливих наслідків — від раннього викидня та специфічних фетальних мальформацій до внутрішньоутробної затримки росту плода та внутрішньоутробної загибелі. Клінічна значущість цих ризиків підтверджується результатами великого мультицентрового дослідження, де на фоні проведення хіміотерапії у терміні до 12 тижнів вагітності великі вроджені мальформації були зареєстровані у 26% випадків, тоді як при початку хіміотерапії після 12 тижнів гестації аналогічні мальформації спостерігалися лише у 3% випадків [38].

Питання переривання вагітності при діагностуванні гематологічних злоякісних новоутворень у І триместрі потребує виважених рішень із ретельною оцінкою всіх ризиків захворювання та потенційного лікування. У багатьох клінічних ситуаціях, особливо при діагностуванні агресивних форм гострої лейкемії та високозлоякісних неходжкінських лімфом на ранньому етапі І триместру, ризики затримки початку системної терапії можуть включати критичні загрози для материнського здоров'я.

Лікування в другому та третьому триместрах

Ці триместри вагітності характеризуються значно більшою безпекою щодо проведення хіміотерапії. Завершення критичного періоду ембріогенезу дозволяє проводити повноцінну протипухлинну терапію без суттєвого ризику структурних аномалій розвитку плода [31]. Результати великого міжнародного реєстрового дослідження демонструють, що серед плодів жінок, які отримували хіміотерапію в II або III триместрі, великі вроджені мальформації були виявлені лише у 3% випадків, що точно відповідає фоновому популяційному ризику [38].

Проте слід враховувати специфічні фізіологічні зміни вагітності, які можуть суттєво впливати на фармакокінетику протипухлинних препаратів. Збільшений об'єм розподілу, зменшене зв'язування з білками плазми, підвищений нирковий та печінковий кліренс лікарських засобів є важливими факторами при призначенні імунотерапії [41]. Принципово важливим є розрахунок дозування препаратів на основі поточної ваги вагітної жінки. Редукція доз виключно з міркувань фетальної безпеки не рекомендована, оскільки це може призводити до субоптимального лікування основного захворювання [42].

Специфічні аспекти імунотерапії

Сучасна практика свідчить, що більшість схем імунотерапії може відносно безпечно використовуватися поза межами І триместру вагітності. Однак слід зазначити, що якість доступних проспективних досліджень залишається обмеженою [31].

Алкілюючі агенти, які широко використовуються в лікуванні різних гематологічних злоякісних новоутворень, демонструють диференційований профіль безпеки залежно від терміну вагітності. Хоча вроджені аномалії були задокументовані в окремих випадках впливу циклофосфаміду та бусульфану в І триместрі, використання алкілюючих агентів у II та III триместрах не асоціювалося з підвищеним ризиком фетальних мальформацій [44].

Антрациклінові антибіотики характеризуються специфічним часовим вікном тератогенного ризику. Більшість документованих фетальних аномалій, пов'язаних із лікуванням антрацикліновими препаратами, виникає при експозиції між 2-м та 8-м тижнями гестації. Після завершення цього критичного періоду наявні дані переконливо підтверджують безпеку використання антрациклінів під час вагітності [38, 44-46].

Антиметаболітів, які представляють групу препаратів з найвищим тератогенним потенціалом, слід категорично уникати в І триместрі через надзвичайно високий ризик вроджених аномалій [39, 48]. Метотрексат асоціюється з характерним синдромом вроджених аномалій, включаючи дефекти нервової трубки, черепно-лицеві аномалії та скелетні мальформації.

Вінка-алкалоїди характеризуються високим ступенем зв'язування з білками плазми, що зумовлює нижчу швидкість їх плацентарного переносу. Ці препарати широко використовувалися протягом різних термінів вагітності з відносно нечастою асоціацією з вродженими аномаліями [38, 45, 46].

Блеоміцин у складі комбінованої хіміотерапії ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) широко використовується як стандартне лікування першої лінії лімфоми Ходжкіна під час вагітності. Застосування цього режиму протягом усіх триместрів вагітності не виявило повідомлень про специфічні вроджені аномалії у дітей.

Ритуксимаб, гуманізоване моноклональне антитіло класу IgG1 до антигена CD20, є найбільш широко використовуваним таргетним препаратом у лікуванні В-клітинних злоякісних новоутворень під час вагітності. Його велика молекулярна маса практично виключає проникнення через плацентарний бар'єр у I-II триместрах. Однак у III триместрі ритуксимаб може асоціюватися з дозозалежним виснаженням В-лімфоцитів плода та транзиторною імуносупресією [58].

Радіотерапія: обмеження та альтернативи

Радіотерапія під час вагітності представляє особливу категорію лікувальних втручань, яких зазвичай намагаються уникати через потенційні ризики для плода. Основні побоювання включають можливість затримки внутрішньоутробного росту, індукцію вроджених мальформацій та

підвищений ризик внутрішньоутробної загибелі. Ці ризики є найбільш вираженими при проведенні радіотерапії в І триместрі вагітності [39, 61].

Загальноприйнятою рекомендацією є відкладення радіотерапії до післяпологового періоду, за винятком екстрених клінічних обставин, які потребують невідкладної променевої терапії [63].

Супутнє лікування та підтримуюча терапія Антимікробна терапія та профілактика інфекцій

Ведення інфекційних ускладнень у вагітних із гематологічними злоякісними новоутвореннями вимагає особливого підходу через необхідність балансування між ефективністю антимікробної терапії та безпекою для плода. Група макролідних антибіотиків, препарати пеніцилінового ряду, цефалоспорины різних поколінь та метронідазол демонструють відмінний профіль безпеки під час вагітності [67].

При підозрі або лабораторному підтвердженні материнського грамнегативного сепсису або септичного шоку аміноглікозиди можуть використовуватися з обережністю, незважаючи на теоретичний ризик вестибулярних та слухових порушень у плода [68]. Антигрибкова терапія може бути необхідною у вагітних пацієнток із тривалою нейтропенією, особливо при гострій лейкемії. Внутрішньовенний амфотерицин В має найбільше даних щодо безпеки та ефективності під час вагітності, тоді як одноразова доза орального флуконазолу також демонструє обнадійливі дані безпеки [71].

Профілактика тромбоемболічних ускладнень

Вагітність є добре відомим фактором ризику венозної тромбоемболії, при цьому вагітні мають у 4-5 разів підвищений відносний ризик венозної тромбоемболії порівняно з невагітними жінками [74]. Профілактику венозної тромбоемболії низькомолекулярним гепарином або еноксапарином слід розглядати як в антенатальному, так і в післяпологовому періоді, коли кількість тромбоцитів $>50 \times 10^9$ клітин/л.

Трансфузійна підтримка та фактори росту

При цитомегаловірусній (ЦМВ) інфекції ЦМВ-негативні продукти крові мають уводитися під час вагітності незалежно від материнського ЦМВ-серостатусу. Опромінені продукти крові слід використовувати відповідно до місцевих рекомендацій. Трансфузія еритроцитарної маси під час вагітності показана при рівні гемоглобіну <70 г/л і має розглядатися при рівні 70-90 г/л, залежно від клінічних симптомів анемії.

Велике реєстрове дослідження використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора у вагітних із тяжкою вродженою нейтропенією показало, що використання цього препарату під час вагітності не призводило до підвищення частоти вроджених аномалій або фетальної смерті [76]. Рекомендоване використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора в II-III триместрах при нейтропенічному сепсисі або згідно з протоколом хіміотерапії.

Особливості ведення вагітності та пологів Мультидисциплінарний акушерський нагляд

Мультидисциплінарні команди, що включають досвідчених акушерів-гінекологів та акушерок, є критично важливими для надання комплексного рутинного та спеціалізованого нагляду. Морфологія плода має оцінюватися рутинно в кінці І триместру та приблизно на 20-му тижні гестації клініцистами з досвідом фетального ультразвукового дослідження.

Ріст та благополуччя плода слід моніторувати за допомогою серійних фетальних ультразвукових досліджень, особливо якщо вагітна отримує хіміотерапію, через підвищений ризик затримки росту плода [30]. Пологи мають плануватися в лікарні третинного рівня медичної допомоги з відповідними для гестаційного віку неонатальними відділеннями, материнським відділенням інтенсивної терапії та залученням банку крові й анестезіологічної служби.

За можливості пологи слід планувати принаймні на 37-му тижні гестації для зменшення коротко- і довгострокових ускладнень недоношеності [33]. Пологи мають бути заплановані таким чином, щоб уникнути материнського та неонатального гематологічного надиру (максимально низьких значень) для забезпечення відновлення показників аналізу крові у матері, зазвичай через 2-3 тижні після першого дня хіміотерапії.

Анестезіологічне забезпечення пологів

Своєчасне залучення анестезіолога для обговорення знеболення при пологах є вирішальним елементом планування. Нейроаксiальна анестезія або знеболення протипоказані, якщо кількість тромбоцитів становить $<70 \times 10^9$ клітин/л [82]. Внутрішньом'язових ін'єкцій слід уникати за кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9$ клітин/л.

Пацієнт-контрольоване знеболення внутрішньовенним ремифентанілом може бути ефективною альтернативою внутрішньом'язовим опіатам або епідуральній анестезії [83].

Профілактика та лікування кровотеч

Існує підвищений ризик післяпологової кровотечі у пацієнток із гематологічними злоякісними новоутвореннями, особливо з гострою лейкемією [84]. З огляду на це рекомендовані профілактичні стратегії, такі як активне ведення третього періоду пологів, рутинне використання утеротоніків і швидке накладання швів при розривах. Трансфузійна підтримка показана, особливо для підтримання концентрації тромбоцитів на рівні $>50 \times 10^9$ клітин/л.

Післяпологове ведення та довгострокові аспекти Неонатальний нагляд і материнське відновлення

З огляду на зареєстровану неонатальну мієлосупресію, передчасне народження, інфекційні ускладнення та низьку масу тіла при народженні в деяких дітей, які зазнали впливу імунотерапії у фетальному періоді, може знадобитися спеціалізована неонатальна підтримка [31, 40]. Хіміотерапія зазвичай відновлюється через 2-3 тижні після вагінальних пологів та через 2-4 тижні після кесаревого розтину, залежно від клінічного стану пацієнтки та гематологічних показників.

Слід розглянути ініціацію тромбопрофілактики в післяпологовому періоді з хіміопротифілактикою, коли кількість тромбоцитів $>50 \times 10^9$ клітин/л і за відсутності активної кровотечі. Посилення підтримки та обізнаності щодо грудного вигодовування були визначені як область, що потребує покращення у жінок із лімфомами, які лікувалися під час вагітності або в післяпологовому періоді [29].

Репродуктивне здоров'я та контрацепція

Контрацепція має обговорюватися як пріоритетне питання, особливо коли потенційно тератогенне лікування проводиться в післяпологовому періоді. Гонадотоксичність, пов'язана з хіміотерапією, залежить від материнського віку та характеру хіміотерапевтичного режиму, при цьому вплив алкілюючих агентів асоціюється з 10-кратним збільшенням постлікувального зниження оваріального резерву [88].

Консультації щодо майбутньої фертильності має включати обговорення методів збереження репродуктивної функції, у тому числі кріоконсервацію ооцитів або ембріонів перед початком лікування, якщо клінічна ситуація дозволяє таку затримку. Важливо також інформувати пацієнток про можливість спонтанного відновлення менструальної функції навіть після тривалої аменореї, що потребує надійної контрацепції.

Психосоціальні аспекти та якість життя

Існує підвищений ризик депресії та тривожності у пацієнток із раком, пов'язаним із вагітністю. Фактори ризику довгострокового психологічного дистресу включають передчасні пологи, кесарів розтин, труднощі із грудним вигодовуванням, рецидив злоякісного новоутворення та потенційну необхідність оперативних втручань у післяпологовому періоді [90].

Рекомендоване своєчасне залучення суміжних медичних служб, включаючи соціальну, психологічну підтримку та сімейне консультування, фізіотерапію та реабілітацію, а також направлення до відповідних благодійних організацій та груп підтримки, які надають спеціалізований догляд жінкам та їхнім сім'ям у цій унікальній ситуації.

Довгострокове спостереження має включати регулярну оцінку не лише онкологічного статусу, а й психосоціального благополуччя, якості життя, когнітивних функцій і загального фізичного стану. Особливу увагу слід приділяти можливим пізнім ефектам лікування, включаючи кардіотоксичність, вторинні злоякісні новоутворення та ендокринні дисфункції.

Діагноз гематологічного злоякісного новоутворення під час вагітності залишається травматичною подією для жінки та її сім'ї. Надання оптимального нагляду у таких пацієнток передбачає тісну комунікацію між усіма учасниками лікувального процесу, спільне прийняття рішень і фокусування на цілях успішного результату вагітності та виживання без ускладнень. Доказова та емпатична мультидисциплінарна допомога є вирішальною для досягнення цих цілей. Сучасні рекомендації наголошують на важливості індивідуального підходу до кожної пацієнтки, враховуючи тип і стадію злоякісного новоутворення, термін вагітності, бажання жінки та потенційні ризики як для матері, так і для плода.

Реферативний огляд підготував **Максим Голуб**

За матеріалами: Mills G., Shand A., Kennedy D. et al. (2025) Position statement on the diagnosis and management of acute leukaemia and aggressive lymphomas in pregnancy. *Lancet Haematol.* 2025 Feb; 12(2): e151-e162. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00309-0.

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Інсулінорезистентність у менопаузі: патогенетичні механізми та терапевтичні підходи

Інсулінорезистентність у менопаузі розвивається як наслідок дефіциту естрогенів, що ініціює каскад метаболічних порушень: формування вісцерального ожиріння, дисфункцію жирової тканини з активацією хронічного системного запалення. Психоемоційний стрес і десинхронізація циркадних ритмів значно посилюють ці процеси через гіперкортизолемію та порушення ГАМК-ергічної нейротрансмісії. У рамках науково-практичного майстер-класу «Метаболічний ретрит. Персоналізація менеджменту при СПКЯ, ожирінні, інсулінорезистентності» старший науковий співробітник та керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова представила фундаментальну доповідь «Інсулінорезистентність: точка метаболічного вибуху чи компенсаторна відповідь?». Спікер висвітлила сучасні патогенетичні механізми розвитку інсулінорезистентності у жінок менопаузального віку та представила інноваційні терапевтичні підходи з використанням персоналізованих стратегій корекції метаболічних порушень. Особлива увага була приділена ролі жирової тканини як ендокринного органа та впливу хронічного стресу на формування менопаузального метаболічного синдрому.

Ключові слова: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, метаболічний синдром, менопауза, жирова тканина, гамма-аміномасляна кислота, Меноель Плюс, *EstroG-100®*, *Affron®*.



Л.К. Соколова

Інсулінорезистентність може мати як компенсаторний, так і дисфункціональний характер. Фізіологічні прояви відзначаються в періоди статевого дозрівання, вагітності та менопаузи, коли знижена чутливість тканин до інсуліну є нормальною. Проблеми виникають при дисфункції жирової тканини, що супроводжується гіперінсулінемією.

У дисфункціональній жировій тканині спостерігається підвищений ліполіз, хронічне запалення через продукування прозапальних цитокінів, дисрегуляторний адипогенез та високий вміст вільних жирних кислот. Останні сприяють подальшому зниженню чутливості до інсуліну на периферії, провокуючи глюконеогенез (Elsayed A.K., 2021).

Надлишок інсуліну призводить до порушеного функціонування печінки з формуванням метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, судинної дисфункції, дисфункції β-клітин із розвитком розладів вуглеводного обміну від переддіабету до цукрового діабету 2 типу та когнітивних порушень.

Менопауза характеризується дефіцитом естрогенів, тісно пов'язаним з інсулінорезистентністю. Дефіцит естрогенів призводить до порушення обміну жирів, підвищення рівня вільних жирних кислот, зменшення енергозатрат та відкладання жирової тканини вісцерального типу – найбільш негативного щодо розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому (Stenferld B., 2004).

Жирова тканина як ендокринний орган провокує виділення прозапальних цитокінів – інтерлейкіну 6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини (Lyon C.J., 2003; Trayhurn P., 2004; Eckel R.H., 2005). Знижується рівень адипонектину, що впливає на харчову поведінку. Виділяється надмірна кількість ангіотензиногена, призводячи до артеріальної гіпертензії. При надлишку вільних жирних кислот спостерігається гіперінсулінемія та підвищений рівень лептину.

У жіночому організмі створюється специфічне гормональне середовище: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, низький рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, через порушення функції печінки. Збільшується концентрація вільного інсуліноподібного фактора росту 1, підвищуючи онкологічні ризики. Високий рівень лептину й андрогени стимулюють подальший набір маси тіла (Pasquall R., 2006; Brewer C.J., 2010; Norman J.E., 2010).

Фактори розвитку метаболічних порушень у менопаузі включають вісцеральне ожиріння з порушеннями вуглеводного обміну, дисбаланс вегетативної нервової системи зі збільшенням тону симпатичного відділу, порушення сну та десинхронізацію циркадних ритмів із підвищенням рівня кортизолу, дисліпідемію з високим вмістом тригліцеридів, активацію системного запалення та артеріальну гіпертензію (Anagnostis P., 2019).

Хронічний стрес призводить до підвищення рівня кортизолу – контрінсулярного гормону, що провокує надлишок інсуліну та інсулінорезистентність. Порушена циркадна варіабельність кортизолу корелює з абдомінальним розподілом жиру. Аномальні добові ритми виділення гормону підвищують ризик гіпертрофії вісцеральних адипоцитів.

Психоемоційний стрес спричиняє підвищення рівня греліну, зниження рівнів гормонів насичення та енергозатрат, підвищує реактивність мозку в зонах винагороди. Порушення сну стимулює синтез прозапальних цитокінів адипоцитами і знижує концентрації лептину та адипонектину.

Локальний ГАМК-ергічний (пов'язаний із виробленням гамма-аміномасляної кислоти, ГАМК) дефіцит призводить до підвищеної збудливості, передається в паравентрикулярні ядра гіпоталамуса, надмірно вивільняючи кортикотропін-рилізинг-гормон, що замикає коло позитивного зворотного зв'язку. Модифікація ГАМК-системи відбувається під час гормональних коливань. Зокрема, у менопаузі знижується ГАМК-ергічна активність мозку, що призводить до депресії та тривожних розладів.

Терапевтичні підходи до корекції інсулінорезистентності

Формування правильної концепції профілактики та лікування ожиріння передбачає комплексний підхід зі зниженням калоражу, додатковою фізичною активністю та можливим використанням препаратів, які впливають на чутливість тканин до інсуліну. Біологічно активні добавки та лікарські засоби можуть уповільнити набір ваги, знизити інсулінорезистентність та покращити якість і тривалість життя жінок у менопаузальному періоді.

Меноель Плюс (ТОВ «Бі-фарма») представляє собою комплексний препарат з інноваційним екстрактом *EstroG-100®* для зменшення симптомів менопаузи з додатковою силою висококонцентрованого екстракту шафрану *Affron®* та необхідними для жінок вітамінами B_6 , D_3 і фолієвою кислотою. Цей продукт є поєднанням сучасних досліджень і традиційних підходів у терапії менопаузальних порушень.

EstroG-100® як запатентована суміш складається з трьох лікарських рослинних екстрактів: *Phlomis umbrosa*, *Cynanchum wilfordii* та *Angelica gigas*. Завдяки синергічній дії складових *EstroG-100®* усуває гормональний дисбаланс, який призводить до симптомів менопаузи, провокованих інсулінорезистентністю, саме шляхом вибіркової модуляції власних гормональних рецепторів організму. Важливою перевагою Меноель Плюс є відсутність прямого впливу на рівень естрогенів та стимулюючого впливу на ріст естроген-чутливих тканин грудної залози та ендометрії, що робить його безпечним препаратом в осіб, які мають надлишок інсуліноподібного фактора росту, спровокований гіперінсулінемією.

EstroG-100® має протизапальні, антиоксидантні, протиракові та антиатеросклеротичні властивості з впливом на припливи. Вже на третьому тижні учасники досліджень повідомляли про значно меншу кількість помірних припливів порівняно з контрольною групою. Органопротективні ефекти *EstroG-100®* включають купірування гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, контроль рівня холестерину, зменшення проявів остеопорозу за рахунок пригнічення резорбції кістки. Нейропротективна дія проявляється покращенням когніції, зменшенням церебральної ішемії, протипухлинними й антитромботичними ефектами (Farzaneh F., 2024).

Особливо цінним компонентом *EstroG-100®* є *Angelica gigas*, що впливає на метаболічні

порушення, присутні у жінок у менопаузі. Комплекс, який містить *Angelica gigas*, може покращувати ліпідний профіль і бути корисним для лікування або запобігання гіпертригліцеридемії – тяжкого прояву інсулінорезистентності, за рахунок якої розвивається метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки. *Angelica gigas* індукує експресію колагену типу 1, що означає уповільнення візуального старіння, оскільки колагенові волокна руйнуються різними факторами, включаючи оксидативний стрес і фотостаріння (Jung S. J., 2020; Jung-Wook K., 2023).

Додатковою складовою Меноель Плюс є шафран, що має антиангедонічну та антидепресивну дію, доведена в клінічних подвійних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. Це підтверджує ефект висококонцентрованого екстракту шафрану щодо купірування певних симптомів менопаузи: зменшення безсоння, покращення якості сну, підвищення лібіді, зменшення депресії, тривоги, втоми та дискомфорту. Шафран за рахунок кроцину і шафраналу модулює кілька систем

нейромедіаторів, що беруть участь у регуляції настрою, зокрема серотоніну та дофаміну; підвищує рівень мелатоніну у вечірній час, не впливає на кортизол, нормалізуючи сон у такий спосіб (Lopresti A.L., 2021; Chauhan S., 2024).

Отже, інсулінорезистентність у менопаузі є багатофакторним процесом, що потребує комплексного терапевтичного підходу з урахуванням взаємодії дефіциту естрогенів, дисфункції жирової тканини та стресорних впливів. Меноель Плюс – інноваційний преміум-комплекс з *EstroG-100®*, *Affron®*, вітамінами B_6 , D_3 і фолієвою кислотою демонструє унікальні можливості безпечної корекції менопаузальних симптомів і метаболічних порушень завдяки органо-, нейропротективним та антиейджинг-ефектам без впливу на естроген-чутливі тканини.

Підготувала Олена Речмедіна

Реклама

Меноель® ПЛЮС

ЩОБ Я ЗНОВУ БУЛА СОБОЮ



Доведено контролює більше ніж 12 типових симптомів менопаузи

На правах реклами. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Перед використанням треба ознайомитись з інструкцією та проконсультуватись з лікарем. menoelle.com.ua Виробник: PhytoLife Pharma GmbH, Winststraße 59, 10405 Berlin, Germany/ Фітолайф Фарма ГмбХ, Вінсштрассе 59, 10405 Берлін, Німеччина. Маркетуюча організація: ТОВ «Бі-фарма», Україна, 01054, м. Київ, а/с 227

Актуальні питання онкогінекології: інтеграція скринінгових програм, спеціалізованого лікування та первинної медичної допомоги

У рамках науково-практичної конференції «Жіночий check-up: доброякісна та передпухлинна патологія у жінок, проблемні питання, ризики» на базі кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» було проведено майстер-клас з актуальних питань онкогінекології та жіночого здоров'я. У заході взяли участь провідні вітчизняні та зарубіжні фахівці, зокрема професор Frédéric Amant (Католицький університет Левена, Бельгія; Амстердамський університет, Нідерланди), доктор медицини Reda Abd Elhady Hemida (Ель-Мансурський університет, Єгипет), а також представники української наукової спільноти. Програма конференції охоплювала сучасні підходи до діагностики та лікування онкогінекологічних захворювань, питання скринінгу та профілактики передпухлинних станів, інноваційні методи терапії. Особливу увагу було приділено мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів із патологією репродуктивної системи. **Ключові слова:** онкологічна допомога, рак грудної залози, рак шийки матки, цитологічне дослідження, вірус папіломи людини, скринінг, ПАП-тест, вакцинація, захворювання щитоподібної залози.



Комплексний аналіз стану онкологічної допомоги жінкам — мешканкам столиці представив у своїй доповіді «Організація надання онкологічної допомоги жінкам м. Києва: проблеми та порівняльний аналіз» заступник директора з хірургічної допомоги та експерт з питань онкології Департаменту охорони здоров'я КМДА, доктор медичних наук, професор Дмитро Сергійович

Осинський. Доповідь містила детальний епідеміологічний огляд, аналіз ефективності міських цільових програм та оцінку системних викликів організації спеціалізованої онкологічної допомоги в умовах воєнного стану.

Онкологічні захворювання репродуктивної системи становлять одну з найважливіших проблем сучасної медицини та системи охорони здоров'я. За даними Національного канцер-реєстру, у минулому році в Україні на рак захворіло більше 64 тис. жінок, із яких понад 19 тис. померло від цієї патології. Зазначені показники демонструють масштабність проблеми і необхідність комплексного підходу до її вирішення. Незважаючи на високу частоту морфологічного підтвердження злоякісних новоутворень та досить високий відсоток охоплення спеціальним лікуванням, показники однорічної летальності за основними нозологіями з роками практично не змінюються.

Провідними злоякісними новоутвореннями у структурі захворюваності жінок в Україні залишаються рак грудної залози (РГЗ), рак шийки та тіла матки, рак яєчників та колоректальний рак. Аналогічна ситуація спостерігається і в структурі смертності жінок від онкологічних захворювань, що підкреслює необхідність посилення профілактичних заходів та раннього їх виявлення. Віковий розподіл захворюваності та смертності показує практично однакові пропорції за різними віковими групами: у групах від 30 до 44 років, від 45 до 64 років та від 65 до 74 років приблизно по 30% жінок хворіють і помирають від онкологічної патології.

У м. Києві щороку виявляється понад 9 тис. нових випадків злоякісних новоутворень. Ця тенденція залишається стабільною протягом останніх 10 років, що дозволяє прогнозувати навантаження на онкологічну службу та планувати відповідні ресурси. Перше місце у структурі захворюваності займає РГЗ, при цьому щороку в столиці виявляється в середньому 1300-1400 випадків цієї патології у жінок. Аналіз десятирічної динаміки показника занедбаності вказує на тенденцію до його збільшення за останні кілька років, що може бути пов'язане як із несвоєчасним зверненням до лікаря, так і з активною роботою програм ранньої діагностики та скринінгу захворювання.

Позитивним аспектом є зниження показника однорічної летальності на 90% та високий відсоток охоплення спеціальним лікуванням — до 90% пацієнтів із встановленим діагнозом у м. Києві отримують відповідне лікування. Щодо раку шийки матки (РШМ), щороку в Києві виявляється 230-240 жінок із цією патологією. Аналіз десятирічної динаміки показника занедбаності демонструє його зростання, хоча спостерігається зниження однорічної летальності, що свідчить про певну роботу в напрямку покращення менеджменту. У середньому 75% хворих охоплено спеціальним лікуванням, і до 90% пацієнтів спостерігаються тривалий час.

Порівняння із загальноукраїнськими показниками демонструє значні відмінності: для РГЗ загальноукраїнський показник занедбаності становить 17,5%, тоді як для РШМ — понад 35%. Ці дані вказують на необхідність посилення профілактичних заходів та покращення ранньої діагностики, особливо щодо візуальних форм раку.

Робота з профілактики, ранньої діагностики та скринінгу злоякісних новоутворень організована відповідно до низки нормативних документів. Під керівництвом Департаменту охорони здоров'я сформовані відповідні накази, які регламентують заходи з проведення цитологічних досліджень, мамографічного скринінгу, діагностичного обстеження жінок та надання медичної допомоги онкологічним хворим. У практичній роботі використовуються накази Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ), зокрема стандарт медичної допомоги при РГЗ 2005 року та новий стандарт з організації скринінгу РШМ, які впроваджені в рутинну практику.

Департаментом охорони здоров'я м. Києва розроблені та функціонують дві важливі програми. Міська цільова програма «Громадське здоров'я» на 2022-2025 роки включає завдання зі своєчасного виявлення та профілактики захворювань із чотирма заходами зі скринінгу та профілактики онкозахворювань: діагностика населення за групами ризику на виявлення колоректального раку, профілактика РШМ, у рамках якої виконується закупівля вакцин для вакцинації дівчат, цитологічне дослідження у жінок із цим діагнозом та проведення експертизи результатів скринінгу РГЗ, що передбачає повторне читання мамограм.

Друга міська цільова програма — «Підтримка та розвиток охорони здоров'я столиці» на 2024-2025 роки включає завдання з підтримки киян, які потребують додаткової медичної допомоги. У рамках цієї програми функціонує окремий захід онкологічної служби — забезпечення лікарськими засобами для лікування онкологічних хворих, що дозволяє докуповувати необхідні препарати першої і другої лінії, а також препарати таргетної та імунотерапії, які не входять до переліку ліків, що закуповує ДП «Медичні закупівлі України» для онкологічних закладів згідно з номенклатурою, затвердженою МОЗ.

Серед основних проблем онкологічної допомоги виділяється несвоєчасне звернення до лікаря, що призводить до виявлення злоякісних новоутворень у жінок у занедбаній стадії. Не завжди дотримуються терміни своєчасного направлення на спеціальне лікування пацієнтів, виявлених у районах із першовстановленим діагнозом злоякісного новоутворення. Недостатнє дотримання повноти обстеження згідно із клінічним маршрутом пацієнта та недостатнє охоплення населення, що підлягає динамічному спостереженню з діагностованими хронічними захворюваннями на первинній ланці медичної допомоги, також становлять серйозні виклики.

Міграція населення, негативний вплив періоду пандемії коронавірусної інфекції, коли майже два роки функціонували карантинні умови і значна кількість людей не мали можливості звернутися до лікаря, й останні три роки воєнного стану значно вплинули на виявлення та лікування онкологічних захворювань. Ці фактори є доволі тривожними в розрізі розвитку занедбаних форм злоякісних новоутворень.

Недостатній рівень онконастороженості серед медичних працівників закладів охорони здоров'я залишається актуальною проблемою. Часто лікарі обстежують пацієнтів тільки за конкретною скаргою, не проводячи

комплексного обстеження, що може призводити до пропуску онкологічної патології на ранніх стадіях. Практично відсутня взаємодія з приватними закладами, що надають медичну допомогу онкологічним хворим. Відсутність статистичних даних від приватних закладів та складнощі з отриманням повноцінних виписок ускладнюють загальну картину онкологічної допомоги у регіоні.

Позитивні результати в наданні онкологічної допомоги можливо отримати за наявності постійно діючих програм скринінгу та ранньої діагностики, належного дотримання клінічних маршрутів пацієнтів, забезпечення засобами лікування та програмами реабілітації. Впровадження нормативних документів, наказів, стандартів діагностики і лікування в закладах охорони здоров'я, реалізація міських цільових програм дозволяють надавати медичну допомогу на сучасному рівні, проводити скринінгові програми, забезпечувати своєчасну діагностику онкологічних захворювань та відповідне лікування з подальшим отриманням позитивних результатів.

Важливо критично оцінювати статистичні дані, особливо в умовах воєнного стану, коли достовірність статистики викликає сумніви. Зменшення показників захворюваності може бути не результатом реального покращення ситуації, а наслідком того, що частина пацієнтів випадає з поля зору медичних працівників на ранніх стадіях захворювання. Про це свідчить зростання показників занедбаності при зменшенні загальних показників захворюваності. Такі тенденції вимагають перегляду підходів до організації онкологічної допомоги та посилення профілактичних заходів на рівні первинної ланки медичної допомоги, особливо в контексті виявлення передпухлинних станів та ранніх форм злоякісних новоутворень репродуктивної системи у жінок.



Доповідь «Організація скринінгу раку шийки матки: досвід впровадження міської програми» представила заступник медичного директора КНП «Перинатальний центр м. Києва», лікар акушер-гінеколог вищої категорії, асистент кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Олена Борисівна Ярошук. Спікер

детально розкрила етапи впровадження програми скринінгу, проаналізувала отримані результати та окреслила перспективи розвитку профілактичних заходів щодо РШМ на рівні міської системи охорони здоров'я.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), РШМ є четвертим за поширеністю серед онкологічних захворювань жінок у світі. Понад 600 тис. жінок щороку встановлюють цей діагноз, і приблизно 50% помирають протягом п'яти років. Водночас це одне з небагатьох онкозахворювань, які можна ефективно попередити за допомогою первинної профілактики — вакцинації дівчаток і підлітків, яка активно працює в багатьох країнах протягом 20 років із добрими результатами, а також організованого на державному рівні скринінгу РШМ.

В Україні ситуація видається складною. Незважаючи на доступність базових цитологічних тестів у державній системі охорони здоров'я, рівень охоплення населення скринінгом залишається критично низьким. За даними

МОЗ, у деяких регіонах він не перевищує навіть 20% серед жінок, які підлягають скринінгу згідно зі стандартом до 65 років. Нормативна база на сьогодні існує, є сучасний стандарт, є вимоги НСЗУ, але немає державної програми на рівні ані областей, ані України загалом.

Згідно з даними Швеції, Норвегії та інших економічно розвинених країн, впровадження державної програми скринінгу зменшує ризик захворюваності на РШМ до 80%. У Києві за п'ять років провакциновано лише 17 тис. дівчаток вакцинами Церварикс і Гардасил. Економічний аспект також є важливим: первинна профілактика коштує приблизно 10 тис. гривень, лікування передракового захворювання — приблизно 20 тис. гривень, тоді як лікування РШМ залежно від стадії може становити величезні суми для країни.

За підтримки мера Києва та за ініціативи директора Департаменту охорони здоров'я у 2021 році була створена центральна цитологічна лабораторія на базі Київського міського пологового будинку № 5, який наразі є перинатальним центром після об'єднання з 01.09.2024 р. Центральна лабораторія є структурним підрозділом саме перинатального центру. Сучасне обладнання та висококваліфікований персонал цієї лабораторії дали можливість розглядати в рамках проекту створення реєстру та централізованого обстеження пацієнток м. Києва.

До програми було залучено 32 лікувальні заклади — усі вони надають вторинну медичну допомогу в м. Києва, включаючи пологодопоміжні заклади, у структурі яких є жіночі консультації, амбулаторні відділення і консультаційно-діагностичні центри (КДЦ) 10 районів столиці. До програми було включено акушерів-гінекологів. Планувалося залучення сімейних лікарів як первинної ланки для забору матеріалу або направлення пацієнтів групи 18–65 років, але ця тема досі обговорюється, і на сьогодні сімейні лікарі не беруть участь у програмі повною мірою, як це працює в інших країнах, де первинна ланка є дуже актуальною.

Згідно з нормативною базою, для підготовки організації скринінгу розглядалася діагностика за допомогою ПАП-тестів, тобто цитологічне дослідження з фарбуванням мазків за Папаніколау із класифікацією Bethesda. Розглядалося не тільки дослідження в цитологічній лабораторії, а й перебрання на себе задач своєрідного реєстру пацієнтів, які мають абнормальний результат цитологічних скринінгів. Були розроблені чек-листи згідно зі стандартом для обстеження та лікування пацієнток і налагоджено зворотний зв'язок для розуміння того, як працює стандарт і чи є ефект від цієї програми.

З огляду на те, що це бюджетні кошти м. Києва, основним завданням було охоплення пацієнток. Утім на бюджет, який розраховувався, ПАП-тести впровадити не вдалося, тому програма скринінгу РШМ розпочалася у 2021 році з проведення класичного цитологічного дослідження з фарбуванням за Романовським — Гімзою. Був розроблений алгоритм, що передбачає абсолютно безкоштовну програму для всіх пацієнток усіх лікувальних закладів: забір матеріалу на місці звернення пацієнта, направлення, транспортування, проведення цитологічного дослідження, зворотний зв'язок від цитологічної лабораторії до лікувальних закладів і протягом певного періоду зворотний зв'язок від закладів до цитологічної лабораторії для формування реєстру.

Розроблено алгоритм для закладів охорони здоров'я, які повинні були перебрати на себе обстеження і лікування пацієнток із передраковими захворюваннями та передачу інформації до цитологічної лабораторії. З огляду на проблему зі статистичними даними, використовувалися показники 2021 року, згідно з якими у м. Києві проживало 1,2 млн жінок, які підлягали цитологічному скринінгу. Жінки мають бути обстежені цитологічно принаймні один раз на три роки, якщо вони не мали патології раніше. Була розроблена формула, яка дозволяла оцінювати результати роботи. У 2021 році починали з обстеження та охоплення 30% пацієнток із виявленням 2% патологічних мазків, включаючи передракові та ракові стани. Закінчили у 2024 році результатами на 31 грудня: 57% охоплення і 1,6% абнормальних результатів. Порівняно з даними МОЗ це добрі показники, але порівняно з економічно розвиненими країнами, де мінімум 75–80% жінок проходять обстеження, — недостатньо високі.

Є й багато проблем із реєстром. Якби це був державний реєстр для певної програми на кшталт тих, які використовуються для Електронної системи охорони здоров'я, і якби електронні направлення закривалися з результатами на дашборді, це дало б більш правдиві результати щодо кількості пацієнтів. Однак використовувалися дані згідно з власним реєстром і зворотним зв'язком від закладів.

На жаль, програма скринінгу РШМ, у рамках якої проводилася робота — міська цільова програма громадського здоров'я, була розрахована з 2021 по 2025 рік включно

з відповідним бюджетом. У червні змінився стандарт, і золотим стандартом в обстеженні жінок прописано ПАП-тест із класифікацією Bethesda або обстеження на вірус папіломи людини (ВПЛ) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Не можна було гарантувати подальше обстеження, оскільки дофінансування цієї програми не було. Тому з 1 січня 2025 року програма вже не працює.

Продовжується ініціативна робота з впровадження програми скринінгу РШМ. Є розуміння з боку київської влади і бачення, що з 2026 року вона повернеться в дію саме з впровадженням ПАП-тестів. Лабораторія може виконувати ПАП-тести і розрахована на обстеження приблизно 200–250 жінок на рік. Є можливості для розширення, є ампліфікатори для проведення ПЛР-діагностики на ВПЛ. Є розуміння щодо необхідності збільшення кількості провакцинованих дівчаток.

Якщо виконувати всі етапи — вакцинувати і проводити скринінги, то з часом можна очікувати зниження захворюваності до мінімальних цифр, як у Шотландії або Англії — до 10%, а не 90% захворюваності. Серед пропозицій — залучення сімейних лікарів, щоб усі пацієнти, які приходили на огляди, могли бути направлені в найближче амбулаторне відділення або мати можливість забору матеріалу на місці. Внесення в календар обов'язкової вакцинації дівчаток у м. Києві буде продовжуватися не тільки для групи високого ризику, а й для всіх дітей починаючи з 9 років.

Створення державного реєстру є дуже важливим, як канцер-реєстру, так і реєстру всіх пацієнток, які підлягають скринінгу, де були б включені пацієнти для обстеження на РГЗ, колоректальний рак, РШМ та всі візуальні форми раку. Кожен лікар міг би бачити своїх пацієнтів і працювати над проведенням бесід не лише на рівні «лікар — пацієнт», але й у закладах освіти.

Ведення такої державної програми потребує плідної співпраці клініцистів, політиків, спонсорів, громадських організацій та донорів, і тоді з часом можна було б мати результати, яких усі прагнуть. Щодо сучасного розвитку та впровадження рідинної цитології або первинного ВПЛ-скринінгу, то перевага віддається методам, які дозволили б охопити більшість пацієнтів. У регіонах, де немає можливості проводити цитологічне дослідження, варто розглядати самозабір матеріалу та просвітницькі лекції щодо важливості самозабору.

Продовження проведення класичного цитологічного дослідження має бути на рівні охоплення якомога більшої кількості пацієнтів. При розподілі бюджету доцільно розподіляти кошти між самозабором і закупівлею досліджень, зокрема цитологічних. З часом, працюючи над питанням економічності доцільності проведення цитологічного дослідження раз на 3 роки або обстеження на ВПЛ раз на 5 років згідно зі стандартом, можна схилитися до практики самообстежень.

Згідно зі світовими статистичними даними, частка виявлених патологічних змін на рівні 1,5% у середньому оцінюється як добрий показник. Сюди входять інтраепітеліальні ураження низького і високого ступенів, передракові стани і рак. При загальнопопуляційному обстеженні такий відсоток є нормальним для такої кількості пацієнтів. Зауважимо, що програма охоплювала всі амбулаторні відділення міста — КДЦ 10 районів із жіночими консультаціями, пологодопоміжні заклади та деякі гінекологічні відділення багатопрофільних лікарень.



Концептуальні основи холистичного підходу до ведення жінок з онкологічним анамнезом у перименопаузі представила **завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, декан Медичного факультету та лікар-ендокринолог першої категорії, доктор медичних наук, професор Ольга Вікторівна Процюк**. Доповідь висвітлювала комплексний підхід до створення централізованої системи цитологічного обстеження та її результативність.

Первинна медична допомога на засадах сімейної медицини має бути ефективною для попередження як найбільш поширених захворювань, які зустрічаються в популяції, так і складних та тяжких патологій онкологічного профілю. Сімейний лікар, що володіє ситуацією та контекстом пацієнта, знає про його умови та доступність лікування, повинен уміти вибудовувати маршрут пацієнта як при частих проблемах зі здоров'ям, так і при рідкісних складних захворюваннях, знаючи до якого спеціаліста його направити.

Важливим аспектом є те, що пацієнт навіть після складного лікування все одно повертається до сімейного лікаря. Більшість проблем із його здоров'ям будуть пов'язані не з онкологічним діагнозом, а із серцево-судинними та іншими неінфекційними захворюваннями. Сьогодні на рівні ВООЗ досліджуються фактори ризику неінфекційних захворювань, які формують превалюючу частину захворюваності та є переважною причиною смерті населення. Серед модифікованих факторів ризику виділяються підвищення артеріального тиску, нераціональне харчування, надмірне споживання солі, надмірна маса тіла, підвищені рівні глюкози та холестерину. Дуже часто ці чинники поєднуються, зокрема у пацієнток, які перенесли складне лікування і мають складніший прогноз життя, ніж жінки середньостатистичної популяції.

Сімейний лікар проводить менеджмент неінфекційних захворювань, зокрема серед першочергових завдань стоїть виявлення та лікування підвищення артеріального тиску. Воно включає запобігання розвитку артеріальної гіпертензії, обстеження, стратифікацію загального серцево-судинного ризику, обрання стратегії медикаментозного лікування. Часто в пацієнток, які перенесли лікування онкологічних захворювань, не можна застосовувати тіазидні й тіазидоподібні діуретики та інші лікарські засоби.

Скринінг на артеріальну гіпертензію проводиться всім дорослим віком від 18 років, а обов'язкове вимірювання артеріального тиску — всім дорослим віком від 40 років для своєчасного лікування цього стану та попередження серцево-судинних катастроф і передчасної смерті від цих подій.

У 2019 році ВООЗ проводила в Україні дослідження СТЕПС із метою визначення факторів ризику хронічних неінфекційних захворювань. Виявилось, що в категорії жінок менопаузального віку значна частка населення має підвищений індекс маси тіла, підвищений рівень глюкози крові та цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Перед сімейним лікарем стоїть завдання встановлення діагнозу ЦД та контролю режиму лікування, оскільки пацієнти часто не приймають призначені їм ліки. Частка осіб, які дотримуються режиму терапії для контролю ЦД, серед тих, у кого встановлений діагноз, не досягає 45% у загальній когорті, а в когорті жінок перименопаузального віку становить від 30 до 40%.

Сімейний лікар, крім уваги до основного захворювання, яке перенесла пацієнтка, де засоби моніторингу стану призначає лікар-онколог, зі свого боку повинен здійснювати менеджмент ЦД. У 2024 році були змінені критерії щодо скринінгу ЦД: якщо раніше його проводили серед осіб, які мають фактори ризику його розвитку, а за відсутності таких факторів скринували у віці від 45 років, то на сьогодні є рекомендація проводити скринінг починаючи із 35 років, що суттєво змінює підхід до цього стану. Важливо проводити скринінг серед жінок, у яких раніше був діагностований гестаційний діабет. Змінилися критерії переддіабету — рівень глікованого гемоглобіну тепер, як і в усьому світі, має критерії переддіабету від 5,7%, що дуже важливо знати.

Актуальною проблемою у жінок у перименопаузі є остеопороз. Сімейний лікар розуміє, що є багато причин цього стану, що є як первинна, так і вторинна його форми. Особи жіночої статі в цьому віці схильні до остеопорозу, тому діагностика та формування маршруту пацієнта з урахуванням перенесеного захворювання має велике значення.

Тиреоїдна патологія також є проблемою як загалом для населення країни, так і для жінок у перименопаузі. Практично у всіх пацієнток віком старше 45 років зустрічаються певні зміни тканини щитоподібної залози (ЩЗ), вузлові утворення, які підлягають спостереженню. Сьогодні країна живе в умовах війни, коли адаптація до гострого і хронічного стресу є завданням ЩЗ. Йододефіцит та дефіцит інших мікроелементів також відіграють свою негативну роль.

COVID-19 суттєво змінив перебіг захворювань ЩЗ: зокрема, тиреотоксичні фази аутоімунного тиреоїдиту, тиреотоксикоз проходять не так типово, як раніше. Розширення можливостей діагностики тиреоїдної патології ставить питання як перед сімейним лікарем щодо формування маршруту пацієнта, так і перед пацієнтом.

Для стандартизації результатів ультразвукового дослідження сімейний лікар має використовувати класифікацію TIRADS, що полегшує роботу як його, так і ендокринолога. При TIRADS-2 вузлові утворення ЩЗ не мають онкологічної настороженості й можуть спостерігатися без участі лікаря-ендокринолога.

Продовження на стор. 16.

Актуальні питання онкогінекології: інтеграція скринінгових програм, спеціалізованого лікування та первинної медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 14.

Великий вплив на функцію ЩЗ має лікування, яке отримують пацієнтки при різних онкологічних захворюваннях. Рівень тиреотропного гормону може підвищуватися або знижуватися при тяжких системних захворюваннях, що не підлягає гормональній корекції. Лікар-ендокринолог завжди оцінює зміни рівнів гормонів ЩЗ та тиреотропного гормону у вільних фракціях для розуміння того, чи ця дисфункція пов'язана із супутніми станами, чи це справді патологія ЩЗ.

На функцію ЩЗ впливають застосування кортикостероїдів, антиконвульсантів, прийом гепарину, високих доз саліцилатів. Знання загального анамнезу пацієнта допомагає сімейному лікарю та ендокринологу відіфференціювати патологію ЩЗ від синдрому еутиреоїдної хвороби, що пов'язаний з іншими патологіями.

Настанови, засновані на доказовій базі, дозволяють оцінювати гормони спільно, і поширеною знахідкою буває субклінічний первинний гіпотиреоз, особливо в умовах йодного дефіциту. При тяжких системних захворюваннях концентрація тиреотропного гормону може тимчасово змінюватися — знижуватися і потім нормалізуватися без будь-яких втручань. Те саме може стосуватися рівня вільних фракцій гормонів.

Зміни тиреоїдного статусу завжди оцінюються в комплексі зі змінами УЗД-картини ЩЗ і симптомів, які має пацієнт. Володіючи компетенціями і навичками, сімейний лікар може застосувати холістичний підхід у веденні хворого і сформувати маршрут пацієнта як для уникнення гіпердіагностики і непотрібного лікування, так і для того, щоб не пропустити тяжкий серйозний стан, який може суттєво вплинути на прогноз життя.

Реконструктивно-відновлювальна хірургія також є важливим аспектом комплексного лікування. При РГЗ основними цілями хірургічного лікування є покращення виживаності та збереження якості життя пацієнтів. Передумовами довголіття та якості життя пацієнтів є рання діагностика, медикаментозне лікування та сучасна променева терапія, а також глобалізація знань і навичок.

Починаючи з 2000-х років, у добу доказової медицини, реконструктивно-відновлювальна хірургія є ефективною і безпечною модальністю ведення пацієнтів. Реконструкція грудної залози в сучасному світі визнається глобальною невід'ємною частиною комплексного лікування РГЗ. У 2008 році онкопластична реконструктивно-відновлювальна хірургія була названа таргетною хірургією РГЗ. Вибір лікування для пацієнтів залежить від розміру як грудної залози, так і тканинного дефекту, який виявляється при первинній діагностиці або залишається після хіміотерапевтичного лікування. Мастектомія у комплексі з реконструкцією розглядається залежно від бажання пацієнтки та неможливості досягнути чистих країв резекції або коли після втручання отримують недостатньо естетичний результат консервативної хірургії.

Висновки

Представлені доповіді з актуальних питань жіночого здоров'я продемонстрували комплексність та багатогранність проблеми організації онкологічної допомоги жінкам в Україні. Аналіз епідеміологічної ситуації засвідчив стабільно високі показники захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень репродуктивної системи, при цьому тривожною тенденцією залишається зростання

показників занедбаності, що свідчить про системні проблеми в організації раннього виявлення онкологічної патології.

Досвід впровадження в м. Києві програми скринінгу РШМ демонструє можливість створення ефективної централізованої системи профілактичного обстеження, проте виявляє необхідність удосконалення нормативно-правової бази, створення державних реєстрів і забезпечення сталого фінансування таких програм. Важливим аспектом є потреба в активнішому залученні первинної ланки медичної допомоги до скринінгових заходів та впровадження сучасних діагностичних технологій.

Роль сімейного лікаря в мультидисциплінарному супроводі онкологічних пацієнток набуває особливої значущості в контексті ведення коморбідної патології та забезпечення континуїтету медичної допомоги. Холістичний підхід до ведення хворих з онкологічним анамнезом передбачає не лише моніторинг основного захворювання, а й активний менеджмент неінфекційних хвороб, що є переважною причиною захворюваності та смертності в даній популяції.

У висновках конференції — необхідність розвитку міждисциплінарної взаємодії між онкологами, гінекологами, ендокринологами та сімейними лікарями для забезпечення оптимальних результатів лікування. Особливої актуальності набувають питання створення державних програм скринінгу, впровадження сучасних діагностичних методів, розвитку реконструктивно-відновлювальної хірургії та формування ефективних клінічних маршрутів пацієнтів.

В умовах воєнного стану та обмежених ресурсів особливо важливим є раціональний розподіл коштів між різними сферами профілактики та лікування, а також забезпечення доступності якісної медичної допомоги для всіх категорій жінок. Перспективними напрямками розвитку є впровадження популяційного ВПЛ-скринінгу, розширення програм вакцинації, створення інтегрованих інформаційних систем та підвищення рівня онконастороженості серед медичних працівників усіх рівнів надання медичної допомоги.

Підготувала **Олена Речмедіна**



Анкета читача Здоров'я України

Нам важливо знати Вашу думку!

Чи сподобався Вам тематичний номер

«Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»?

Назвіть три кращих матеріали номера

1.

2.

3.

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

.....

.....

Публікації яких авторів Вам хотілося б бачити?

.....

Чи хотіли б Ви стати автором статті для тематичного номера «Акушерство.

Гінекологія. Репродуктологія»?

На яку тему?

.....

Чи є для Вас наше видання ефективним у підвищенні лікарської

кваліфікації?

.....

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



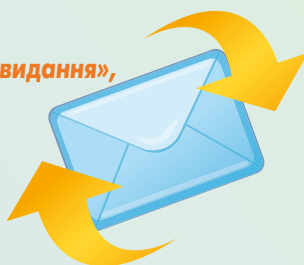
Заповніть анкету та надішліть за адресою:

**ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23а.**

Вкажіть відомості, необхідні

для відправки тематичного номера

«Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»



Прізвище, ім'я, по батькові

.....

.....

Спеціальність, місце роботи

.....

Індекс

Місто

Село

Район область

Вулиця буд.

корпус квартира

Телефон: дом.

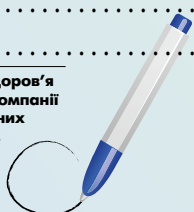
роб.

моб.

E-mail:

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

Підпис



Вакцинація під час вагітності: концептуальні основи, безпека та клінічна ефективність

За матеріалами конференції

Фундаментальні принципи імунопрофілактики у вагітних базуються на концепції подвійного захисту: безпосередньої профілактики інфекційних захворювань у матері та формування пасивного імунітету в новонародженого через трансплацентарну передачу материнських антитіл. У рамках науково-практичної конференції «Здоров'я жінки від А до Я» на тему «Сучасні клінічні рекомендації в діагностиці, профілактиці та лікуванні акушерсько-гінекологічного пацієнта», що проходила 17-18 квітня, доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету (м. Київ), голова Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики, кандидат медичних наук Федір Іванович Лапій присвятив свою доповідь сучасним аспектам вакцинації під час вагітності. У доповіді було представлено компаративний аналіз міжнародних рекомендацій провідних країн світу та їх імплементацію в національну систему охорони здоров'я України.
Ключові слова: вагітність, вакцинація, імунопрофілактика, трансплацентарна передача антитіл, живі вакцини, інактивовані вакцини, материнсько-плодова діада, дифтерія, коклюш, правець, грип, COVID-19.

Імунопрофілактика під час вагітності становить один із найбільш актуальних напрямів сучасного акушерства, що потребує доказово обгрунтованого підходу до оцінки співвідношення користі та ризиків. Гестаційний період характеризується фізіологічною імуносупресією, необхідною для формування толерантності материнського організму до алогенного плода, проте водночас підвищує сприйнятливості вагітної до інфекційних захворювань та їх ускладнень.

Концептуальні основи вакцинації під час вагітності

Імунопрофілактика у вагітних базується на двох фундаментальних концептах. Перший передбачає активний захист як материнського організму, так і плода від вакцинокованих інфекцій. Гестаційний стан не забезпечує природної резистентності до кору, правця, грипу або COVID-19, тому вакцинація залишається єдиним науково обгрунтованим методом специфічної профілактики цих захворювань в умовах неможливості соціальної ізоляції.

Другий концепт ґрунтується на пасивній передачі материнських антитіл плоду через фетоплацентарний комплекс, що забезпечує захист новонародженого протягом критичного періоду ранньої неонатальної адаптації.

Принциповим є той факт, що трансплацентарно переносяться виключно імуноглобуліни класу G, тоді як клітинні елементи імунної системи не проникають через плацентарний бар'єр. Максимальна інтенсивність транспортування антитіл спостерігається в III триместрі, досягаючи піку на 30-36-му тижні гестації з подальшим зростанням до терміну доношеності (38-40 тижнів). Результатом є еквівалентність концентрації специфічних антитіл у материнській та фетальній циркуляції.

Міжнародні стандарти та рекомендації

Провідні країни світу розробили науково обгрунтовані програми вакцинації вагітних. Центр контролю та профілактики захворювань США (CDC) присвячує окремий розділ клінічних рекомендацій питанням імунопрофілактики під час вагітності. Аналогічні підходи імплементовані в національні системи охорони здоров'я Ірландії, Канади та інших економічно розвинених країн, де функціонують детальні клінічні протоколи із систематичними оглядами літератури та доказовими рекомендаціями щодо переваг вакцинації для материнсько-плодової діади.

Австралійська модель передбачає безкоштовну державну програму, що включає вакцинацію проти сезонного грипу, коклюшу у складі комбінованої вакцини «дифтерія – правець – коклюш» (dTpa), респіраторно-синцитіального вірусу (RSV) та SARS-CoV-2. Ці заходи спрямовані на комплексний захист материнсько-плодової діади та новонародженого.

Національні стандарти та нормативно-правова база України

В Україні функціонує національний портал з імунопрофілактики (запущений у квітні 2023 року), що містить спеціалізований розділ «Вагітність та лактація» з науково обгрунтованою інформацією про вакцинацію в періоди гестації та лактації.

Нормативно-правову основу становить наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2070, затверджений Міністерством юстиції України, що надає документу силу підзаконного нормативного акту. Розділ 5.12 наказу регламентує вакцинацію вагітних відповідно до міжнародних стандартів, зокрема рекомендацій CDC, Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC) та інших авторитетних організацій.

Профіль безпеки вакцинації під час вагітності

Безпека вакцинації є пріоритетним критерієм при розробці програм імунопрофілактики вагітних. Довгострокові проспективні дослідження, ініційовані з 2011 року та опубліковані

в American Journal of Obstetrics and Gynecology, охоплюють двадцятирічний період моніторингу когорт жінко, вакцинованих під час вагітності, та їхнього потомства. Систематичні огляди та метааналізи 2014 року з оцінки безпеки імунізації під час вагітності не ідентифікували статистично значущих сигналів небезпеки, пов'язаних із вакцинацією проти грипу та інших інфекцій.

Критичним методологічним підходом є порівняння частоти несприятливих подій у вакцинованих вагітних із базовою популяційною частотою (background rate). Компаративний аналіз демонструє відсутність статистично значущої різниці між групами щодо частоти спонтанних абортів, антенатальної загибелі плода, передчасних пологів та інших серйозних перинатальних ускладнень. База даних постійно поповнюється, зокрема у США функціонує спеціалізований реєстр вакцинації проти COVID-19 у вагітних (v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry), що забезпечує систематичний моніторинг усіх несприятливих подій.

Класифікація вакцин та особливості клінічного застосування

Залежно від властивостей антигенного компонента вакцин класифікуються на живі атенуйовані та інактивовані (неживі). Живі вірусні вакцини (проти кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи) теоретично протипоказані під час вагітності через потенційний ризик тератогенезу або ембріофетопатії. Проте важливо наголосити, що ці обмеження базуються виключно на теоретичних міркуваннях без доказової підтримки практичної небезпеки.

Випадкова вакцинація живими вакцинами під час вагітності не становить медичних показань для її переривання.

Особливої клінічної уваги потребує вакцина проти жовтої лихоманки. Незважаючи на її належність до живих вірусних вакцин, у випадках невідомої подорожі до ендемічних регіонів співвідношення «користь/ризик» може суттєво змінюватися на користь вакцинації, оскільки жовта лихоманка становить значну загрозу для материнсько-плодової діади.

Інактивовані вакцини характеризуються сприятливим профілем безпеки через відсутність реплікаційного потенціалу. До цієї категорії належать вакцини проти грипу, гепатиту В, коклюшу, дифтерії, правця та COVID-19. Ці препарати можна застосовувати одночасно без компрометації імуногенності чи безпеки.

Специфічні клінічні рекомендації

Вакцинація проти грипу визначена ВООЗ та національними протоколами України як найвищий пріоритет у вагітних. Фізіологічна імуносупресія, характерна для гестаційного періоду, асоціюється з підвищеним ризиком тяжкого перебігу грипу та його ускладнень.

Вакцинація проти коклюшу, дифтерії та правця має критичне значення для захисту новонароджених віком до 6 місяців. Ця вікова група характеризується максимальною вразливістю до коклюшу через початок первинної вакцинації лише з двомісячного віку. Ефективність однієї дози поступається двома дозами, а двох доз – трьома дозами первинної серії. Період до завершення первинної вакцинації асоціюється з найвищою летальністю від коклюшу в педіатричній популяції.

Материнська вакцинація під час вагітності є єдиним ефективним методом захисту новонароджених у цей критичний період.

CDC рекомендує введення dTpa на 27-36-му тижнях гестації, проте в багатьох країнах цей інтервал зміщується на більш ранні терміни. Принципово важливо, що будь-яка вакцинація або перенесене захворювання на коклюш до 16-го тижня вагітності не зараховується для неонатального захисту, що потребує повторної вакцинації в рекомендовані терміни.



Ф.І. Лапій

Постекспозиційна профілактика сказу не має протипоказань під час вагітності. При передекспозиційній вакцинації (наприклад, для ветеринарних працівників) співвідношення «користь/ризик» зазвичай сприяє вакцинації. За відсутності професійних ризиків процедуру можна відкласти до післяпологового періоду.

Вакцинація контактних осіб

Імунізація осіб, які близько контактують із вагітними, є невід'ємним компонентом стратегії кокон-імунізації. Живі вакцини не лише дозволені, а й рекомендовані для контактних осіб із метою створення імунного бар'єру та запобігання трансмісії інфекції вагітній.

Ця стратегія особливо актуальна в контексті епідеміологічного неблагополуччя щодо кору в Україні, де кількість випадків за перший квартал 2025 року дорівнює показникам за весь 2024 рік.

Медичні працівники можуть безпечно виконувати маніпуляції з живими вакцинами, включаючи їх реконституцію та введення, без ризику для вагітних колег або пацієнток.

Прийняття клінічних рішень

Прийняття клінічних рішень щодо вакцинації вагітних має базуватися на індивідуальній оцінці співвідношення «користь/ризик». Деякі вакцини, що зазвичай не рекомендовані під час вагітності, можуть бути показані після ретельного аналізу клінічної ситуації. Критично важливо розрізняти терміни «не рекомендовано» (можливе відкладення до післяпологового періоду) та «протипоказано» (категорична заборона).

Обмежена доказова база не завжди свідчить про небезпеку вакцин. Наприклад, вакцина проти вірусу папіломи людини не містить живих патогенів, проте через недостатні дані щодо безпеки під час вагітності рекомендована перерва схеми вакцинації до післяпологового періоду.

Системи моніторингу та фармаконагляду

Сучасні системи моніторингу безпеки включають ретроспективні й проспективні когортні дослідження, систематичні огляди та рандомізовані контрольовані випробування. Спостереження охоплюють як материнські, так і неонатальні наслідки. Окремо відстежуються довготермінові ефекти для потомства, включаючи онкологічну захворюваність, сенсорні порушення та аутоімунну патологію.

Накопичена доказова база є достатньою для формування обгрунтованих висновків про безпеку вакцинації під час вагітності.

У 2023 році опубліковано монографію з охорони репродуктивного здоров'я жінок із розділом «Материнська вакцинація», що містить переконливі докази безпеки імунізації проти коклюшу, дифтерії, правця та грипу.

Висновки

- Вакцинація становить невід'ємний компонент комплексної медичної допомоги під час вагітності, спрямований на захист материнсько-плодової діади. Теоретичні обмеження щодо живих вакцин не мають доказової підтримки практичної небезпеки. Інактивовані вакцини характеризуються сприятливим профілем безпеки, хоча інколи застосовується принцип обережності.
- На особливу клінічну увагу заслуговує COVID-19, що асоціюється з тяжким перебігом у вагітних. Клінічна значущість захворювання визначається не стільки летальністю, скільки ризиком тяжких ускладнень, що обгрунтовує актуальність вакцинації.
- Сучасна перинатальна медицина володіє достатньою доказовою базою для безпечного та ефективного застосування вакцин під час вагітності. Ключовими принципами є дотримання клінічних протоколів, індивідуальна оцінка співвідношення «користь/ризик» та постійне оновлення практики відповідно до актуальних наукових даних і міжнародних рекомендацій.

Підготувала Анна Сочнева

Роль кальцію D-глюкарату в регуляції обміну естрогенів та гормонозалежних станів молочної залози: інтегративний огляд

Естрогени регулюють важливі процеси в репродуктивній, скелетній, серцево-судинній та центральній нервовій системах, які впливають на загальний стан здоров'я жінок. Метаболізм естрогенів відіграє критичну роль не лише в підтримці гормонального гомеостазу, а й у розвитку гормонозалежних онкологічних захворювань, зокрема раку молочної залози (РМЗ). Розуміння механізмів, що регулюють рівень естрогенів в організмі, має важливе значення для розробки ефективних терапевтичних підходів.

Ключові слова: естрогени, метаболізм естрогенів, D-глюкарва кислота, глюкуронізація, β -глюкуронідаза, гормонозалежні онкологічні захворювання, рак молочної залози, кальцію D-глюкарат.

РМЗ є другою провідною причиною смерті від онкологічних захворювань серед жінок у всьому світі та одним із найпоширеніших діагнозів [1]. Базові, епідеміологічні та клінічні дослідження надають вагомі докази ролі естрогенів у генезі РМЗ, але точний механістичний вплив на формування пухлини до кінця не зрозумілий [2]. Хоча переконливі біологічні та клінічні докази підтверджують ключову роль ефекту, опосередкованого естрогенними рецепторами типу α (ER α), рецептор-незалежні шляхи, що включають метаболіти естрогенів, також можуть сприяти виникненню РМЗ [2].

Результати кількох клінічних та експериментальних спостережень свідчать про механістичний зв'язок між виробленням естрадіолу в жінок та розвитком РМЗ [3]. Переконливим спостереженням є те, що цей вид раку зустрічається у жіночій популяції у 100 разів частіше, ніж у чоловічій, при цьому середній рівень естрадіолу у жінок на порядок вищий, ніж у чоловіків [2].

Естрогени підвищують швидкість проліферації клітин, стимулюючи транскрипцію, опосередковану ER, і тим самим збільшують кількість помилок, що виникають у процесі реплікації ДНК. Крім того, естрадіол може метаболізуватися до похідних хінону, які можуть взаємодіяти з ДНК, а потім видалити з неї основи через процес, який називається депуринізацією. Розвиток пухлини молочної залози насамперед ініціюється метаболізмом естрогенів до 4-CE-, а потім — до CE-3,4-хінонів. Схильна до помилок репарація ДНК у подальшому призводить до точкових мутацій [4].

Крім того, метаболіти естрадіолу можуть діяти разом із механізмами, опосередкованими ER, для індукції РМЗ [4].

Таким чином, для зменшення ризиків онкогенезу в тканинах молочної залози важливим є питання регулювання рівня естрогенів та ефективний вплив на процеси їх метаболізму і виведення.

Регуляція обміну естрогенів Шляхи метаболізму естрогенів

Існує чотири основні ендogenous естрогени: естрон (E1), естрадіол (E2), естріол (E3) та естетрол (E4), який виробляється переважно під час вагітності [5].

Метаболізм естрогенів відбувається як у печінці, так і в інших тканинах-мішенях, зокрема у молочних залозах. У печінці перетворення естрогенів має дві стадії [1]. Перша стадія — це переважно реакція гідроксилювання клітинними ферментами P450 [1]. Друга — включає реакції метилювання, конденсації альдегіду та сульфатування, у яких материнські естрогени та їхні метаболіти можуть бути додатково модифіковані шляхом зв'язування із сульфатними або глюкуроновими кислотними частинками, а потім виведені із сечею або жовчю [1]. У результаті такої кон'югації утворюються водорозчинні глюкуроніди, які легше виводяться з організму. E1, E2 та E3 зазнають екстенсивного метаболізму переважно через реакції I фази (гідроксилювання, окислення, відновлення) та

II фази (переважно кон'югація), тоді як E4 зазнає лише реакцій II фази [5].

Ферментом, відповідальним за глюкурононізацію, є UDP-глюкуронозилтрансфераза, яка зустрічається в багатьох формах в ендоплазматичному ретикулумі та ядерних мембранах. Його присутність у ядерних мембранах утворює бар'єр, що захищає генетичний матеріал від проникнення різних хімічних сполук у ядро клітини, що може призводити до його пошкодження. Елімінація або інактивація потенційно небезпечних хімічних сполук, що піддаються глюкуронізації, залежить не лише від швидкості кон'югації із глюкуроновою кислотою, а й від швидкості декон'югації, яка відбувається за участю β -глюкуронідази (β G) [6].

Вплив β -глюкуронідази на детоксикаційні процеси

В організмі людини існує дві форми β G: ендogenous та бактеріальна. Перша походить із тканин людини, тоді як друга — із бактерій (*Escherichia coli*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridia* тощо), які колонізують кишечник. Підвищена бактеріальна активність β -глюкуронідів викликає посилену декон'югацію глюкуронідів, кон'югованих із токсинами, стероїдними гормонами, ліками або канцерогенами, що виділяються із жовчю. Гідроліз глюкуронідів може також відбуватися в інших тканинах, де присутня β G, включаючи печінку, нирки, селезінку, кишковий епітелій, а також в ендокринних і репродуктивних органах [7-9].

Природним інгібітором β G в організмі ссавців є похідне з D-глюкуронової кислоти [41]. В експериментах [7] було виявлено, що β G, окрім участі в детоксикації організму, відіграє важливу роль як фактор, який

контролює специфічний регуляторний механізм, що забезпечує необхідну концентрацію відповідних гормонів та інших біологічно активних сполук у різних тканинах та рідинах організму, і це також стосується сполук, що надходять в організм ззовні, включаючи ліки. Надлишок цих речовин, як і багато токсинів, виводиться з організму у вигляді глюкуронідів, найчастіше із сечею. Порушення вищезазначеного механізму в результаті підвищеної активності β G призводить до надмірного гідролізу глюкуронідів та отруєння організму, якщо не задіяно додатковий механізм, який пригнічує активність цього ферменту [6].

Серед захворювань, які характеризуються високою активністю β G, виділяють цукровий діабет, ревматоїдний артрит, токсикоз вагітності, патологію серця та, перш за все, неопластичні захворювання. Результати дослідження також показали, що неопластична тканина характеризується особливо високою активністю β G [7]. Вважається, що порушення процесу глюкуронізації є характерною зміною в організмі, у якому виявлено наявність неопластичних пухлин [11, 12].

Роль мікробіоти кишечника в підтриманні рівня β -глюкуронідази

Численні дослідження останніх десятиліть продемонстрували, як мікробіом впливає на різні органоспецифічні види раку, змінюючи енергетичний баланс організму, збільшуючи ожиріння, синтезуючи генотоксини та малі сигнальні молекули, а також стимулюючи й регулюючи імунну відповідь та метаболізм неперетравлюваних компонентів їжі, ксенобіотиків і фармацевтичних препаратів. У контексті РМЗ

виявлено, що однією з найважливіших ролей людського мікробіому є регуляція метаболізму стероїдних гормонів, оскільки ендogenous естрогени є найсильнішим фактором ризику розвитку цього виду раку, особливо у жінок у постменопаузі.

Мікробіом кишечника кодує ферменти, здатні декон'югувати кон'юговані метаболіти естрогенів, що підлягають екскреції, виштовхуючи їх назад в ентоерогепатичний кровообіг у біологічно активній формі. Крім того, ці бактерії також розщеплюють інакше не перетравлювані харчові поліфеноли, щоб синтезувати естрогеноподібні сполуки або імітатори естрогенів, які демонструють різну естрогенну активність.

Сукупність бактеріальних генів у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), здатних метаболізувати естрогени, було названо Plottel та Blaser [13] естроболомом. Вважається, що активний естроболом модулює ендogenous метаболізм естрогенів через ентоерогепатичну циркуляцію завдяки активності ферментів бактеріальних β G та β -глюкозидази, впливаючи таким чином на рівень естрогенів у крові (рис. 1) [14].

Більшість кишкових бактерій проявляють β G-ензимну активність, що дозволяє їм декон'югувати кон'юговані естрогени, що, у свою чергу, призводить до їх реабсорбції в кровотік [14-16]. У ШКТ людини найважливішими генами, що кодують β G, є гени *GUS*.

Кореляція рівня β -глюкуронідази з ризиком канцерогенезу

Було доведено, що в жінок у постменопаузі зниження співвідношення метаболітів естрогенів до материнських сполук та зменшення різноманітності фекальної мікробіоти пов'язані з підвищеним ризиком РМЗ [17].

Нижча різноманітність кишкової мікробіоти може бути пов'язана з більшою відносною кількістю видів, які продукують β G кишкової мікробіоти (gmGUS), що призводить до збільшення кількості або активності β G, яка прискорює розщеплення кон'югатів глюкуронід-естрогенів. У результаті естрогени знову переходять у вільну форму та реабсорбуються в кров через ентоерогепатичну циркуляцію, що призводить до збільшення концентрації некон'югованих естрогенів в організмі [18].

Нові докази підтверджують гіпотезу про зв'язок активності β G із розвитком онкологічних захворювань [18]. Раніше було помічено, що різниця між рівнями ферменту β G у плазмі крові жінок із гінекологічним раком та без такого була дуже значною, а серійні спостереження показали, що зростання титру β G, а також її ферментативної активності асоціювалося з погіршенням клінічного стану [18].

Терапевтичний потенціал кальцію D-глюкарату Кальцію D-глюкарат як регулятор активності β -глюкуронідази

D-глюкарва кислота — це природна нетоксична сполука, що виробляється в невеликих кількостях ссавцями, включаючи

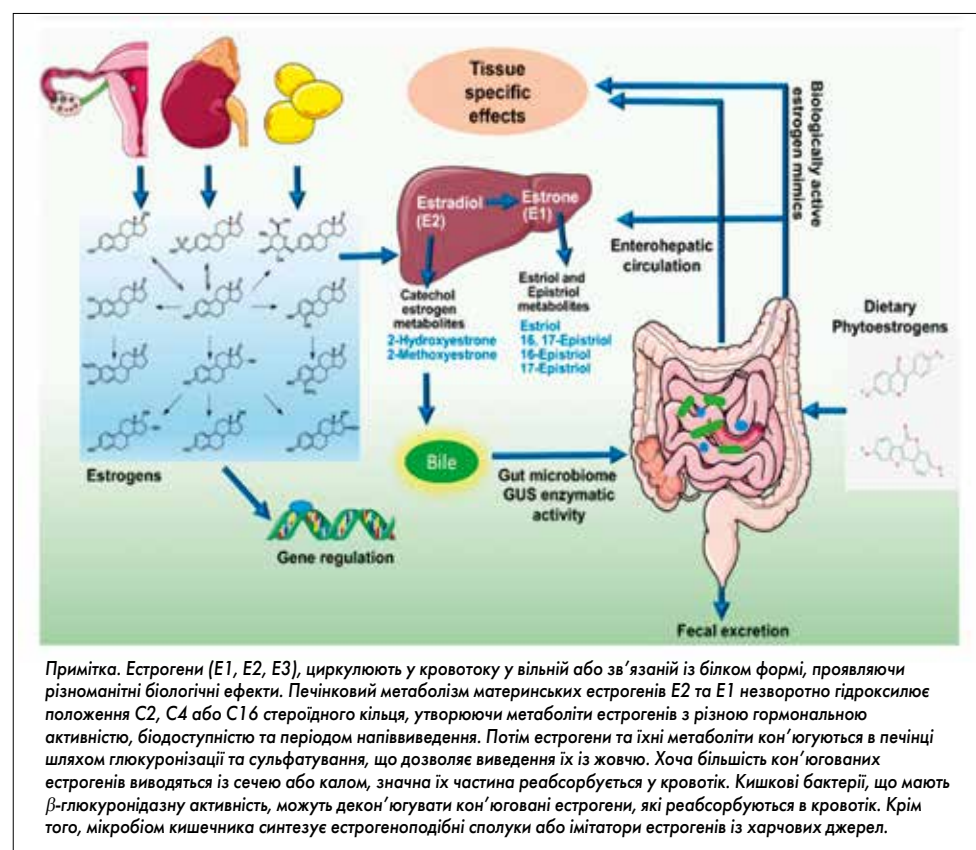


Рис. 1. Схематичне зображення модуляції естрогенів та їх метаболітів у кровообігу естроболомом

людину. Глюкоєва кислота також міститься в багатьох фруктах і овочах, а найвищі її концентрації виявлені в апельсинах, яблуках, грейпфрутах і хрестоцвітних овочах. У ссавців D-глюкоєва кислота та D-глюкоєво-1,4-лактон (1,4-GL) є кінцевими продуктами шляху D-глюкоєвої кислоти та потужними інгібіторами β G.

Після перорального прийому кальцію глюкарату (CaG) та калію гідроглюкарату (PHG) у кислому середовищі шлунка вони метаболізуються, утворюючи D-глюкоєву кислоту. Остання далі метаболізується у ШКТ на три сполуки, що підтримуються в рівновазі й складаються приблизно з 40% D-глюкоєвої кислоти, 30% 1,4-GL та 30% D-глюкоєво-6,3-лактону [29]. У різних частинах ШКТ пропорції цих сполук змінюються залежно від рівня pH. Після всмоктування ці сполуки потрапляють у кров і транспортуються до різних органів. Вони виводяться з організму із жовчю/калом і сечею. Хоча 1,4-GL, імовірно, є найбільш фармакологічно активним із трьох вищезазначених ферментів, він комерційно недоступний. Крім того, застосування кальцію D-глюкарату (CDG) призводить до тривалішого пригнічення β G, ніж D-глюкоєво-1,4-лактону (5 год проти 1 год) (рис. 2) [19].



Рис. 2. Кишковий метаболізм глюкоєвої кислоти [19]

Дослідження показали, що низький рівень D-глюкоєвої кислоти корелює з вищим рівнем β G, що, у свою чергу, пов'язано з підвищеним ризиком різних видів раку [20]. Дослідження показують, що похідні D-глюкоєвої кислоти, такі як CDG, допомагають підтримувати захист організму від токсинів та надлишків стероїдних гормонів, що робить CDG потенційним агентом, який сприяє детоксикації та захищає організм від гормонозалежних видів раку. Підвищена активність β G пов'язана з підвищеним ризиком розвитку різних видів раку, зокрема гормонозалежних, таких як РМЗ та рак простати. Таким чином, інгібування цього ферменту збільшує безпечне виведення кон'югованих токсичних сполук та знижує їхню активність.

Вплив на біосинтез холестерину та стероїдогенез

Результати команди Valashek показали, що похідні глюкоєвої кислоти (CaG, PHG) функціонують як природні регулятори біосинтезу холестерину та стероїдогенезу [21]. Це свідчить про можливість регуляції реплікації ДНК та проліферації як нормальних, так і неопластичних клітин через зміни біосинтезу холестерину та його використання як субстрату для утворення жовчних кислот і стероїдних гормонів, а також розподілу останніх у різних тканинах. Ці процеси можуть бути відповідальними за зміни рівня естрадіолу й інших стероїдних гормонів та їх виведення у формі глюкуронідів [22, 23]. При цьому слід наголосити, що ентерогепатична циркуляція та виведення жовчних кислот та інших продуктів метаболізму холестерину залишаються під впливом кишкової бактеріальної флори [24].

Механізми протипухлинної дії сполук глюкоєвої кислоти

Канцерогенез є складним, багатоетапним процесом. Рак розвивається через послідовні фази, тобто ініціацію, промоцію та прогресування. Зазвичай фази неоплазії відбуваються через великі інтервали, у результаті накопичення множинних генетичних дефектів [25, 26].

У літературі описано результати численних експериментів із використанням так званих коротко- та довгострокових тваринних моделей канцерогенезу. Дані вказують на можливість контролю його різних стадій за допомогою 1,4-GL та його попередників: DAGDL, CaG і PHG. Механізм протипухлинної дії цих сполук головним чином пов'язаний із модифікацією гормонального середовища організму та проліферативним статусом органів-мішеней, з їхньою здатністю нейтралізувати канцерогени і промотори раку, зменшувати онкогенні мутації й запалення та індукувати апоптоз ракових клітин [27].

Основні ефекти 1,4-GL та його попередників включають:

- пригнічення зв'язування канцерогенів із ДНК, включаючи 7,12-диметилбензо[а]антрацен (DMBA), бензо[а]пірен (B[a]P) та N-метил-N-нітрозосечовину (MNU) у молочних залозах та інших органах шурів;
- зменшення онкогенних мутацій в онкогенах, таких як K-ras та Ha-ras;
- обмеження синтезу канцерогенного білка p65 канцерогенами, що зазнають глюкуронізації;
- пригнічення синтезу ДНК та проліферації клітин молочної залози, товстої кишки й сечового міхура шурів;
- інгібування *in vitro* переднеопластичних змін у молочних залозах мишей, індукованих DMBA [44];
- обмеження розвитку пухлин молочної залози шурів, індукованих DMBA і MNU у фазі ініціації та/або промоції/прогресування;
- обмеження росту клітин РМЗ людини лінії MCF-7 *in vitro*;
- пригнічення росту розвинених пухлин молочної залози шурів, індукованих DMBA [6, 27].

Експериментальні результати свідчать про те, що 1,4-GL та його попередники – інгібітори β G *in vivo* демонструють подібну ефективність у пригніченні канцерогенезу у фазах ініціації та промоції/прогресування [28]. Блокатори цього ферменту можуть бути менш ефективними у пригніченні розвитку вже занедбаних стадій злоякісних пухлин, за винятком деяких гормонозалежних видів [29, 30]. Інгібітори цього важливого ферменту можуть змінювати гормональний баланс господаря шляхом зниження рівня стероїдних гормонів, як продемонстровано у випадку естрадіолу, прогестерону, тестостерону або деяких білкових гормонів, наприклад пролактину, які хоча б частково контролюються стероїдними гормонами [30–32].

Виходячи з результатів попередніх досліджень, можна очікувати, що 1,4-GL та його попередник CaG впливають на зниження рівня рецепторів естрогенів і прогестерону в хімічно індукованих пухлинах молочної залози гризунів [29, 30, 32], а також рецепторів андрогенів у трансплантованих пухлинах передміхурової залози [31].

Механізм, за допомогою якого похідні D-глюкоєвої кислоти (GA) пригнічують неопластичний процес, є складним, погано вивченим і, ймовірно, потребує подальших досліджень, включаючи пухлини людини. Результати експериментів на культурі клітин РМЗ (лінія MCF-7) у присутності GA та її похідних показали, що 1,4-GL – ефективний блокатор активності β G [33] – виявився основним інгібітором їх росту.

Слід наголосити на спостереженнях, які вказують на те, що в сечі жінок із високим ризиком РМЗ у періоду спостереження низькі концентрації глюкуронідів естрогену та естрадіолу, тоді як у групі жінок, які не мають такого

ризика, не було відзначено жодних відмінностей у рівнях цих кон'югатів у сироватці крові. Аномалії в утворенні глюкуронідів із різними сполуками можуть бути використані для виявлення осіб із підвищеним ризиком раку.

Нещодавно опубліковані звіти з використанням моделей хімічно індукованого канцерогенезу легень [34] та шкіри мишей [35] уперше вказали на потенціал CaG індукувати апоптоз. У присутності цього глюкарату в досліджуваних ракових клітинах були відзначені типові апоптотичні зміни, що проявлялися підвищеною активністю цистеїнових протеаз (каспази 3, 8 та 9), $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -залежної ендонуклеази та зниженням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 та продукту мутованого гена p53. Крім того, було продемонстровано підвищений протеоліз полі(АДФ)-рибозополімерази, що зазвичай підтверджує активність каспази 3. Слід зазначити, що в мишей із хімічно індукованим раком, які залишалися на CaG-дієті, спостерігалось значне зниження активності циклооксигенази 2, що вказує на те, що ця сполука, крім своєї проапоптотичної здатності, також має протизапальну дію [27].

Кальцію D-глюкарат: перспективи боротьби з раком молочної залози

Оскільки багато видів РМЗ є естрогенозалежними, здатність CDG впливати на рівень естрогенів та інших гормонів сприяла проведенню клінічних випробувань у кількох великих онкологічних центрах у США [19]. Зокрема, завдяки обнадійливим результатам випробувань на тваринах та наявності опублікованих досліджень впливу CDG на РМЗ у людей Національний інститут раку США розпочав дослідження I фази у пацієнтів із високим ризиком РМЗ в онкологічному центрі Слоуна – Кеттерінга (Нью-Йорк). Це дослідження вивчає використання CDG як

альтернативи тамоксифену. Попередні результати є досить обнадійливими, і завдяки доброму профілю безпеки CDG може бути більш ефективним варіантом, ніж тамоксифен, який має численні побічні ефекти.

Клінічне застосування та інтеграція в гормональну терапію

Порівняльний аналіз показав, що підвищення рівня β G у сироватці крові пацієнтів із раком залежить від типу захворювання та стадії його розвитку. Вищий рівень β G у спинномозковій рідині пов'язаний із виникненням раку центральної нервової системи [27].

Огляди численних робіт і результати багаторічних досліджень демонструють, що D-глюкоєва кислота та її похідні мають багатфакторну активність. Зокрема, ці сполуки чинять протипухлинну дію, серед іншого, шляхом модифікації гормонального середовища організму та проліферативного статусу органів-мішеней, нейтралізації сполук із канцерогенним потенціалом, зменшення онкогенних мутацій і запалення, а також індукції апоптозу. Їхня активність, особливо 1,4-GL – основного інгібітора β G, також стосується антиоксидантного захисту білків, ліпідів, генетичного матеріалу, що може бути використано для профілактики не лише раку, а й, наприклад, серцево-судинних захворювань і запальних патологій.

Отже, CDG можна розглядати як частину комплексного та холістичного підходу до підтримки гормонального балансу. Перспективним є його клінічне застосування з огляду на здатність підтримувати виведення надлишку естрогенів, однак необхідні подальші дослідження для більш повного розуміння механізмів дії CDG.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Олена Речмедіна**

3v

РУМИНА®

RUMINA

ЩОБ ЖІНКА ЗАВЖДИ БУЛА СОБОЮ ПОЧУВАЛАСЯ ЗДОРОВОЮ БУЛА ВПЕВНЕНА В МАЙБУТНЬОМУ

Нові можливості

- відновлення гормонального балансу^{1,2,4,5}
- нормалізація функціонального стану репродуктивних органів жінки^{3,7,8,9}
- зменшення проявів гіперпроліферативних процесів в молочних залозах^{2,6,7}

по 1 капсулі 1-2 рази на добу після вживання їжі, запиваючи достатньою кількістю води

не менше 3 місяців або за рекомендацією лікаря

Результати досліджень: 1. Підвищення рівня естрогенів, 2. Зниження рівня прогестерону, 3. Зниження рівня андрогенів, 4. Підвищення рівня тестостерону, 5. Підвищення рівня пролактину, 6. Підвищення рівня естрадіолу, 7. Підвищення рівня естрадіолу, 8. Підвищення рівня естрадіолу, 9. Підвищення рівня естрадіолу.

3,3'-дііндоліліметан
D-глюкоєва кислота
екстракт прутняка
епігаллокатехін-3-галат
вітамін Е
транс-ресвератрол

Реклама

Здоров'я України

19

Варикозна хвороба поверхневих вен нижніх кінцівок у жінок: особливості консервативного лікування

Варикозне розширення вен (ВРВ) – це патологічний стан судин, який виникає внаслідок рефлюксу крові в поверхневих венах ніг, характеризується аномальним розширенням і клапанною недостатністю. ВРВ є поширеною патологією, яка впливає на якість життя, вражаючи до 30% населення світу, та спричиняє значний фінансовий тягар для системи охорони здоров'я. Враховуючи фактор старіння населення, очікується, що частота ВРВ і хронічної венозної недостатності (ХВН) значно зросте, що призведе до збільшення потреб і ресурсів охорони здоров'я та перегляду методів лікування цього захворювання [1]. Інформація щодо поширеності ураження вен значно різниться залежно від соціально-економічних факторів, географічного положення, доступності медичної допомоги, однак ці показники стійко залишаються високими у жінок. Так, частота ХВН досягає 40%, а ВРВ – близько 73%, значно перевищуючи максимальні показники у чоловіків (17% і 56% відповідно) [2]. Тому виявлення груп ризику, вплив на патоетіологічні ланки і вибір оптимальних терапевтичних підходів у жінок із ВРВ і ХВН є актуальними питаннями як для клініцистів загального профілю, так і для спеціалістів вторинної і третинної ланки надання медичної допомоги.

Ключові слова: варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, варикозне розширення вен, хронічна венозна недостатність, гепарин, Ліотон® 1000.

Гендерні аспекти венозної патології

ХВН нижніх кінцівок асоціюється з широким спектром клінічних станів, починаючи від безсимптомних, косметичних проблем і закінчуючи тяжкими ускладненнями. Найпоширеніші прояви ураження вен і клапанів нижніх кінцівок включають телеангіектазії, ретикулярні вени, ВРВ, набряк нижніх кінцівок, пігментацію шкірних покривів, ліподерматосклероз, а також трофічні зміни, приєднання інфекції та виразки у більш тяжких випадках. Попри високу розповсюдженість ХВН лікарі часто не приділяють достатньо уваги її лікуванню та профілактиці через недооцінювання масштабів ускладнень, а також через поверхневий аналіз первинних і вторинних венозних розладів під час рутинних медичних оглядів.

Похилий вік, сімейний анамнез, ожиріння, куріння, професійні особливості, малорухливий спосіб життя та тромбоз судин в анамнезі вважаються основними факторами ризику ХВН. Окремо виділяють гендерні аспекти венозної патології, які охоплюють жіночу стать, високий рівень естрогенів та вагітність [3].

Різноманітні дослідження підтвердили зв'язок ВРВ із жіночою статтю. Ця тенденція є стійкою і простежується навіть у багатоетнічних дослідженнях [4].

Особливості функціонування ендокринної системи можуть бути одним із провідних чинників розходження показників поширеності ВРВ у жінок і чоловіків. Зокрема, понад 20 років тому було встановлено, що високі рівні ендогенного естрадіолу пов'язані з підвищеною венозною розтяжністю та клінічними ознаками ВРВ нижніх кінцівок у жінок [5]. Більше того, було відмічено, що підвищене співвідношення «естрадіол/вільний тестостерон» у сироватці крові корелює не лише із ВРВ нижніх кінцівок, а й є предиктором його рецидиву в тих, хто пройшов хірургічне лікування [6].

Низка попередніх робіт показали зв'язок між рівнем статевих гормонів у сироватці крові та ризиком ВРВ. Однак обсерваційні аналізи схильні до упереджень, таких як зворотний причинно-наслідковий зв'язок. У нещодавньому дослідженні поєднання одноваріантного статистичного аналізу та гендерно-стратифікованого ризику забезпечило точність результатів. Спершу науковці дослідили можливі зв'язки між рівнем глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) у сироватці крові та рівнями статевих гормонів і ВРВ. Встановлено, що підвищення рівня ГЗСГ асоціюється з підвищеним ризиком ВРВ нижніх кінцівок (відносний ризик 1,39; 95% довірчий інтервал [ДИ] 1,13-1,70). Потім був проведений гендерно-стратифікований аналіз. Як результат, ризик ВРВ у жінок підвищується, коли вони мають підвищені рівні ГЗСГ. Зокрема, ризик ВРВ нижніх кінцівок збільшується на 51% у жінок і на 26% у чоловіків при однаковому підвищенні рівня ГЗСГ, що підтверджує як гендерну схильність, так і роль гормональних факторів у розвитку венозної дисфункції [7]. Було показано, що експресія естрогенних рецепторів у ВРВ нижніх кінцівок значно посилювалася порівняно з експресією в нормальних венах [8]. Подібним чином було показано вплив прогестерону на розвиток первинного ВРВ нижніх кінцівок [9].

Анатомо-фізіологічні особливості венозної системи у жінок

Існують помітні гендерні відмінності функціонування та перебігу ураження вен. У французькому популяційному дослідженні перебіг ВРВ порівнювали у чоловіків та жінок [10]. В останніх спостерігали статистично значущо більше непідшкірних (глибоких) варикозно змінених вен. Підвищена венозна розтяжність, збільшення ємності

судин, зниження швидкості кровотоку в нижніх кінцівках і гіперкоагуляція можуть призводити до вищої схильності жінок до ХВН.

Статеві гормони відіграють вирішальну роль у функціонуванні венозної системи. В експериментальних умовах застосування естрадіолу *in vitro* спричиняло залежне від його концентрації зниження тонусу вен. Ці ендотеліальні розслаблення опосередковувалися NO, однак не інгібувалися антагоністом естрогенних рецепторів, що свідчить про участь додаткових механізмів впливу на судини [11].

З фізичної точки зору, естрогени спричиняють венозну дилатацію та зменшення венозного скорочення, що призводить до більшої розтяжності вен. Крім того, прогестерон пригнічує скорочення гладких м'язів судин. З гемодинамічної точки зору, венозна гіпертензія, яка розвивається й характерна для ХВН, передається від макроциркуляторного русла до мікроциркуляторного через посткапілярну венозну систему, сприяючи збільшенню ендотеліального ушкодження. Як наслідок, венозна гіпертензія викликає вено-капілярний стаз із збільшенням проникності ендотелію, екстравазацією рідини з капілярів та інтерстиціальним наповненням тканин, що проявляється ВРВ та набряками [12]. У більшості випадків венозна гіпертензія додатково провокується рефлюксом через некомпетентні клапани у розширених судинах. Інші причини ХВН включають обструкцію венозного відтоку та недостатність м'язової помпи [13].

М'язово-венозний насос, утворений литковими м'язами, є основним чинником венозного відтоку з нижніх кінцівок, який називають «периферичним серцем» системи кровообігу. Попередні дослідження показали, що його дисфункція є поширеною у пацієнтів із симптомним ураженням вен. Нещодавнє одноцентрове перехресне дослідження охоплювало 170 пацієток із різними клініко-патофізіологічними проявами ХВН (стадії C2-C3 за класифікацією CEAP). Варикозне розширення поверхневих вен було виявлено у 32,3% жінок, глибоких – у 24,1%, біль у ногах відзначали 27% пацієток, набряк – 15,8%, важкість у ногах – 38,2%, судоми – 15,2%.

Дослідження показало, що дисфункція м'язово-венозного насоса має місце приблизно у 80% пацієток із ХВН. Цей стан не обов'язково супроводжується симптомами, але характеризується зниженням швидкості кровотоку в глибоких венах гомілки [14].

Окремі фактори розвитку варикозної хвороби у жінок

Вагітність є особливим провокуючим фактором розвитку венозної недостатності. У цей період розвивається ураження венозної системи одразу на декількох рівнях. Зміни під час вагітності, що призводять до збільшення ВРВ, включають:

- розслаблення гладких м'язів;
- вазодилатацію;
- недостатність клапанів;
- збільшення об'єму циркулюючої крові;
- зниження швидкості кровотоку та стаза.

Як результат, ВРВ спостерігається у 13% жінок, які народжували вперше, у 30% жінок, які народжували вдруге, та у близько 57% жінок, які народжували повторно. Підвищена венозна розтяжність, збільшення ємності судин і гіперкоагуляція також призводять до ВРВ. Під час вагітності значно порушується триада Вірхова, спостерігаються всі три її компоненти: ушкодження судинової стінки, гіперкоагуляція і венозний застій [10].

Питання змін коагуляції крові на фоні гормональної терапії є актуальним у жінок у менопаузі. Гормони

впливають як на стан венозної системи нижніх кінцівок, так і на перебіг ХВН. У 52 жінок у постменопаузі з клімактеричними симптомами були виявлені деякі зміни фібринолітичних і коагуляційних параметрів протягом 6 місяців прийому замісної гормональної терапії [15]. Результати також показали, що в жінок у постменопаузі із ВРВ, які отримують комбіновану замісну гормональну терапію, дещо підвищений ризик венозної тромбоемболії.

ХВН пов'язана з усіма чинниками патогенезу серцево-судинних захворювань, включаючи спадковість. При аналізі 216 пацієнтів із кардіоваскулярною патологією виявлено 132 осіб із сімейним анамнезом ВРВ. Із зазначених 132 пацієнтів 68 мали двох членів родини із ВРВ, а 53 пацієнти – більше трьох родичів зі значенням коригованого відношення шансів у жінок 0,319 (95% ДІ 0,0319-3,181) [16].

Крім обтяженого сімейного анамнезу, встановлено зв'язок між розвитком ВРВ і професією, яка передбачає тривале стояння. Деякі дослідження показали підвищену поширеність ВРВ серед фахівців, які стоять протягом тривалого часу, наприклад перукарів, персоналу лікарень й особливо медсестер [17]. Представники таких професій, як вчителі, підсобні робітники, прибиральники вулиць, які пов'язані з тривалим стоянням, мають підвищений ризик розвитку ВРВ. Тривале стояння збільшує тиск на венозні клапани та стінки судин, що призводить до ХВН. Дослідження, проведене щодо аналізу частоти розвитку ВРВ у вчителів, показало, що 42% із них мали позитивний анамнез ураження вен, причому захворюваність була вищою саме серед жінок, які займаються педагогічною діяльністю [18].

Клінічні особливості варикозної хвороби у жінок

ВРВ характеризується розширеними поверхневими венами діаметром щонайменше 3 мм, які поступово стають більш звивистими та збільшеними. Жінки із ВРВ часто стурбовані косметичним виглядом своїх ніг. Клінічні ознаки ХВН включають дискомфорт, набряк, візуальне розширення вен, пігментацію і трофічні зміни шкіри. Венозний дискомфорт у ногах часто описують як тупий біль, важкість або відчуття тиску після тривалого стояння, що полегшується в такий спосіб, як підняття ніг, вдягання компресійних панчіх або ходьба. Набряки ніг є типовою ознакою ХВН, яка помітно змінюється залежно від часу доби та ортостазу [3].

У популяційному дослідженні понад 1500 осіб віком від 18 до 64 років було продемонстровано кореляцію між ВРВ, виявленим при клінічному огляді, та трьома найпоширенішими скаргами у жінок: біль, відчуття важкості та свербіння шкірних покривів [19].

Декілька епідеміологічних досліджень показали, що наявність або інтенсивність симптомів з боку нижніх кінцівок, які можуть бути пов'язані з хронічним венозним захворюванням, не корелюють з його клінічно оціненою тяжкістю [20, 21]. Зокрема, 45% жінок, які скаржилися на біль у нижніх кінцівках, сумісний із хронічним венозним захворюванням, не мали ВРВ. Тому, якщо гіпоксія є основним фактором, що викликає біль венозного походження, то, цілком можливо, що багато станів, пов'язаних із гіпоксією, можуть посилювати або провокувати больовий синдром, наприклад кінець робочого дня, тривале стояння, менструація або збільшення загальної рідини в організмі. Іншими словами, каскад хімічних реакцій, що активують венозні та перивенозні ноцицептори, може відбуватися до того, як виникне значне ремоделювання венозних судин. Це може пояснити частоту функціональних ознак, таких як біль або важкість у ногах, у пацієнтів, у яких при клінічному обстеженні не було виявлено ВРВ. Фактично біль виникає

як короткостроковий наслідок венозної гіпоксії, тоді як ремоделювання варикозних вен відбувається на більш пізніх стадіях венозного захворювання. Тому, крім клінічного огляду і даних інструментальних досліджень, вивчення симптоматики є важливим аспектом менеджменту ХВН.

Сучасні підходи до лікування варикозної хвороби

Дуплексне сканування для оцінки клапанної недостатності дозволяє рандомізувати хворих для відповідної терапії. Усіх пацієнтів з ознаками й/або симптомами ХВН слід спочатку лікувати консервативно. Застосування мазей і гелів має місцеву протизапальну, протинабрякову та капілярозахисну дію, що сприяє купіруванню клінічних симптомів захворювання. Серед них гепарин відіграє вирішальну роль у лікуванні варикозної хвороби не тільки при ВРВ, а й, що більш важливо, при тромботичних ускладненнях. Гепарин – це високосульфатований глікозаміноглікан, який вже понад 90 років активно застосовується в медичній практиці. Топічний гепарин, нанесений безпосередньо на ділянку ураження, допомагає мінімізувати локалізоване утворення тромбів і сприяє загоєнню ран. Ця сполука діє шляхом інактивації декількох ферментів, які беруть участь у каскаді коагуляції. Взаємодія гепарину з антитромбіном має життєво важливе значення як для профілактики, так і для лікування тромботичних розладів.

У різних країнах використання гепарину у флебології насамперед націлене на такі стани, як ВРВ, тромбоз поверхневих вен, флебіт та ускладнення, що виникають після хірургічних процедур. При місцевому застосуванні гепарин натрію особливо ефективний при лікуванні ВРВ, оскільки його дія має протизапальний характер. Крім того, гепариноїдвмісні засоби у формі крему або гелю продемонстрували безпеку та ефективність при лікуванні ХВН і ВРВ завдяки своїм протизапальним властивостям, здатності долати бар'єр епідермісу та антимікробній дії. Топічний гепарин широко використовується для лікування патології вен, що проявляється запаленням й утворенням тромбів у поверхневих венах, часто супроводжується болем, набряком і почервонінням [22].

Топічне лікування на основі гепарину захворювань вен, таких як ВРВ і пов'язаних із ним ускладнень, можливе завдяки доступній формулі гелю Ліотон® 1000 (виробництво Berlin-Chemie), 1 г якого містить 1000 МО гепарину натрієвої солі. Дослідження, що включало 32 пацієнтів з ураженням поверхневих вен або ускладненнями після склеротерапії, продемонструвало ефективність гелю гепарину (1000 МО/г), який застосовувався протягом 4 тижнів [23]. Лікування сприяло значному зменшенню ключових симптомів, включаючи купірування больового синдрому, набряків і покращення загальної функції кінцівки, порівняно з вихідним станом пацієнтів. Ці результати вказують на терапевтичну цінність гелю Ліотон® 1000 на основі гепарину в лікуванні локалізованої венозної дисфункції, включаючи запалення та пов'язані з ним ускладнення.

За даними досліджень, гепарин, нанесений на шкіру, забезпечує три основні ефекти [24]:

- антикоагулянтна дія;
- модуляція мікроциркуляції;
- регуляція проникності шкіри, що підсилює дифузію інших компонентів у шкіру.

Клінічна ефективність гелю на основі гепарину в дозуванні 1000 МО/г із різними режимами застосування також оцінювалася в дослідженнях за участю пацієнтів із захворюваннями вен нижніх кінцівок. У першому дослідженні 20 пацієнтів наносили гель три рази на день протягом 15 днів, а потім – двічі на день протягом додаткових 15 днів. До 15-го і 30-го днів були відзначені суттєві поліпшення щодо болю, еритеми і набряку порівняно з вихідним рівнем, при цьому не повідомлялося про будь-які системні або місцеві побічні ефекти [21]. У порівняльному дослідженні за участю 30 пацієнтів із ВРВ і тромботичними ускладненнями лікування гелем на основі гепарину 1000 МО/г тричі на день протягом 18-25 днів (середня тривалість – 20,6 дня) характеризувалося статистично значущим поліпшенням ($p < 0,05$) у вигляді зменшення болю, набряку, еритеми, функціональних обмежень, відчуття важкості та парестезій [22].

Ліотон® 1000 гель має високий потенціал для полегшення симптомів ХВН завдяки ефективному дозуванню та зручності використання. Гепарин для місцевого

застосування у складі препарату забезпечує антикоагуляцію, покращує мікроциркуляцію та має протизапальні властивості.

Отже, захворювання вен, які включають низку як гострих, так і хронічних станів, таких як ВРВ і ХВН, є одними з найбільш поширених хронічних патологій у жінок. Враховуючи зв'язок ХВН із широким спектром факторів ризику, важливо підходити з особливою увагою до пацієнтів, які висловлюють скарги з боку нижніх кінцівок. Існує кілька алгоритмів лікування варикозної хвороби, що різняться залежно від типу захворювання та його стадії. Серед них топічна терапія гепарином відіграє вирішальну роль у лікуванні не лише ВРВ, а й тромботичних ускладнень. Ліотон® 1000 гель, нанесений безпосередньо на ділянку ураження, допомагає мінімізувати локалізоване утворення тромбів, покращує кровотік, має протизапальну дію та суттєво зменшує всі прояви венозної дисфункції нижніх кінцівок.

Література

1. He Q.F., Cai J.Y., Cheng M., Feng S.J., Lu Q.Y., Wang F. Global prevalence and risk factors of varicose veins among health care workers: a systematic review and meta-analysis. BMC Nurs. 2025 May 16;24(1):550. doi: 10.1186/s12912-025-03155-0.
2. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann Epidemiol. 2005 Mar;15(3):175-84. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
3. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. Korean J Intern Med. 2019 Mar; 34(2):269-283. doi: 10.3904/kjim.2018.230.
4. Criqui M.H., Jamosmos M., Fronck A. et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego population study. Am J Epidemiol. 2003; 158(5): 448-456.
5. Ciardullo A.V., Panico S., Bellati C., Rubba P., Rinaldi S., Iannuzzi A. et al. High endogenous estradiol is associated with increased venous distensibility and clinical evidence of varicose veins in menopausal women. J Vasc Surg (2000) 32(3):544-9. doi: 10.1067/mva.2000.107768.
6. Özcan S., Tezcan O., Kurt T., Türköne H., Karahan O., Çalıkan A. T. et al. Serum estradiol/free testosterone ratio can be important predictor for varicose vein recurrence in men. Int Angiol. (2015) 34(6):576-81.
- ...
23. Cesarone M., Belcaro G., Errichi S., Cornelli U., Pellegrini L., Ruffini I., Errichi B., Ledda A., Vinciguerra G., Ricci A. et al. Topical heparin: New observations. Angiology 2007, 58, 16S-20S.

Повний список літератури – у редакції.

Підготувала Катерина Пашинська

Реклама



НОВИНИ МОЗ

Академіка Василя Лазоришинця обрано президентом Національної академії медичних наук України



17 червня 2025 року на загальних зборах Національної академії медичних наук України (НАМН) шляхом таємного голосування президентом Академії обрано академіка НАН та НАМН України Василя Лазоришинця. Першим віце-президентом НАМН України обрано академіка Олександра Усенка. До керівного складу Академії також увійшли віце-президенти: академік Сергій Возіанов та академік Ігор Лурін. У межах загальних зборів також було обрано новий склад Президії НАМН України.

Участь у засіданні взяв міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко, який привітав новообране керівництво та наголосив, що майбутнє академії – у партнерстві з формування єдиного медичного простору в рамках національної системи охорони здоров'я, а також розвитку медичної науки та освіти.

«Чи є майбутнє в Національній академії медичних наук? – Так. Чи є майбутнє в НАМН як окремої одиниці поза єдиною мережею надання медичної допомоги? – Ні. Я бачу майбутнє в партнерстві. У науці, яка відповідає потребам практичної медицини вже сьогодні. В освіті, де інститути НАМН і медичні університети мають діяти як єдиний організм. І в лікуванні – де інститути стають осередками сучасної медичної практики, що відповідає викликам часу. Ми очікуємо, що саме НАМН буде рушієм створення центрів передового досвіду в тих сферах, які визначатимуть обличчя медицини найближчого десятиліття: від інфекційної безпеки та проблем старіння – до репродуктивного здоров'я», – зазначив Віктор Ляшко.



У ході свого виступу міністр акцентував на важливості розвитку клінічних баз медичних університетів в інститутах НАМН, зокрема в таких напрямках, як роботизована хірургія, сучасна радіологія, допоміжні репродуктивні технології. Також він окреслив перспективні напрями для формування центрів



передового досвіду, враховуючи виклики війни та зміни демографічної структури. Ідеться, зокрема, про Центр сепсису та Центру інфекційної безпеки для протидії антибіотикорезистентності та оперативного реагування на нові інфекційні загрози й виклики пандемій, Центр вікових змін, що вивчатиме механізми старіння, хворобу Альцгеймера та деменцію, розроблятиме інноваційні підходи до догляду за літніми пацієнтами, а також Центр допоміжних репродуктивних технологій, що спеціалізуватиметься на підтримці репродуктивного здоров'я, включно з екстракорпоральним заплідненням та генетичним скринінгом.

Нагадаємо, із січня 2025 року заклади НАМН, які відповідають критеріям надавачів послуг, почали працювати в рамках Програми медичних гарантій. Наразі Національна служба здоров'я України вже уклала договори з 28 інститутами Академії, а для безперебійної роботи в 2025 році передбачено перехідне фінансування в обсязі 4,8 млрд гривень.

За матеріалами moz.gov.ua



Елефтерія Бета

БУЗКОВА КАПСУЛА В ПРЕМЕНОПАУЗІ ТА МЕНОПАУЗІ!

СПЕЦІАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ
НАТУРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ
(розробка Alpen Pharma AG Швейцарія)



**β-АЛАНІН
ЕКСТРАКТ КВІТІВ ПАСИФЛОРИ**



- ЗРУЧНО ПРИЙМАТИ 1 р/д
- БЕЗ ГЛЮТЕНУ, ЛАКТОЗИ
- ВЕГЕТАРІАНСЬКА КАПСУЛА

Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням ознайомтеся з листком-вкладишем. Зберігати у недоступному для дітей місці. Має застереження. Дієтичні добавки не замінюють різноманітне і збалансоване харчування, яке є дуже важливим разом зі здоровим способом життя. Елефтерія Бета, 30 твердих вегетаріанських капсул, по 15 капсул у блістері, 2 блістери у картонній коробці. Рекомендовано дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу незалежно від приймання їжі. За потреби добову дозу можна збільшити до 2 капсул на добу. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Звіт № 3/28-A-549-24 від 25.06.2025 р. Країна виробництва: Польща. Вироблено для: «Альпен Фарма АГ», Берн, Швейцарія. Імпортёр: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Україна, 04075; тел. (044) 401-81-03.



Комбінація β-аланіну та пасифлори при менопаузальних розладах: клініко-фармакологічний огляд

Припливи жару у 80% жінок у менопаузальному періоді асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. Обмеження менопаузальної гормональної терапії (МГТ) зумовлюють потребу в ефективних негормональних альтернативах. Дієтична добавка Елефтерія Бета фітонутрицевтик є комбінацією β-аланіну (300 мг) та екстракту пасифлори (100 мг) для фізіологічної підтримки організму в період пременопаузи та менопаузи.

Ключові слова: менопауза, менопаузальні розлади, вазомоторні симптоми, припливи, β-аланін, пасифлора, негормональна терапія, фітонутрицевтик, Елефтерія Бета.

Менопауза є невід’ємним етапом життя жінки, що супроводжується глибокими гормональними змінами та широким спектром симптомів, які можуть тривати роками. За даними сучасних досліджень, припливи жару у менопаузальному періоді виникають у 80-85% жінок [1]. Сучасною наукою доведено, що припливи не можна вважати простим дискомфортом, оскільки вони мають руйнівний вплив на здоров’я жінки, підвищуючи ризик розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та ожиріння [2].

Традиційна МГТ, незважаючи на високу ефективність із 50-80% зменшенням припливів, має низку протипоказань та обмежень [3]. Згідно з останніми рекомендаціями Північноамериканського товариства менопаузи (NAMS, 2022) та Міжнародного товариства менопаузи (IMS, 2024), МГТ залишається золотим стандартом лікування вазомоторних симптомів, проте не для всіх пацієнток є прийнятною [4, 5]. На цьому фоні особливої актуальності набуває пошук ефективних негормональних альтернатив із високим профілем безпеки та вивчення можливостей нутрицевтичної підтримки в період менопаузи.

Бета-аланін: фармакологічні властивості

Бета-аланін є амінокислотою, що відіграє роль у синтезі карнозину і може впливати на терморегуляторні процеси [6]. Описаний механізм модулюючого впливу β-аланіну на клімактеричні прояви реалізується через нейромодуляторний ефект шляхом взаємодії з гліциновими рецепторами, що потенційно позначається на терморегуляторній активності гіпоталамуса [7]. Крім того, метаболічна дія включає підвищення синтезу карнозину, що може позитивно впливати на енергетичний метаболізм, а судинний ефект проявляється у здатності карнозину сприяти нормалізації судинної функції [8].

Дослідження Andreeva та Tkeshelashvili, опубліковані в European Review for Medical and Pharmacological Sciences (2020), показали, що β-аланін може розглядатися як потенційний компонент комплексної терапії у жінок із припливами в період менопаузи [9].

Важливим аспектом дії β-аланіну є його здатність активувати гліцинові рецептори у центральній нервовій системі. Бета-аланін діє як ендогенний агоніст гліцинових рецепторів у нейронах спинного мозку, викликаючи гіперполяризацію мембранного потенціалу через активацію хлоридних каналів [10]. Хоча його потенціал значно нижчий порівняно з гліцином, цей механізм може пояснювати нейромодуляторні ефекти β-аланіну та його потенційну дію на терморегуляторні центри гіпоталамуса [11], що може бути основою його впливу на вазомоторні симптоми при припливах у жінок під час менопаузи.

Суплементация β-аланіном протягом 4-6 тижнів підвищує рівень карнозину в м’язах на 40-80% [12]. Карнозин виконує множинні функції: діє як внутрішньоклітинний буфер іонів водню, проявляє антиоксидантні властивості та регулює кальцієвий гомеостаз [13]. Крім того, він чинить вазоактивні ефекти через модуляцію системи NO/cGMP, взаємодію з гістаміновими H₁-рецепторами та вплив на автономну нервову систему [14]. Ці ефекти можуть сприяти нормалізації судинної функції під час менопаузи при значних змінах васкулярного тону [15].

Клінічні дослідження вивчали застосування β-аланіну при вазомоторних симптомах. У порівняльному дослідженні з вераліпридом β-аланін продемонстрував помірний вплив при припливах [16]. Водночас β-аланін характеризується сприятливим профілем безпеки порівняно з гормональними альтернативами [17, 18].

Отже, β-аланін являє собою перспективний компонент негормональних підходів до нутрицевтичної підтримки при клімактеричних розладах, зокрема припливах, у жінок у менопаузі. Його багатфакторний механізм дії включає нейромодуляторний ефект через активацію гліцинових рецепторів у центральній нервовій системі, що впливає на терморегуляторні центри гіпоталамуса, метаболічну дію через підвищення синтезу карнозину в м’язовій тканині та судинний ефект завдяки вазоактивним властивостям карнозину.

Пасифлора: доведена ефективність при тривожності та порушеннях сну

Passiflora incarnata L. має добре документовану доказову базу серед фітопрепаратів з анкіолітичними властивостями при тривожності та порушеннях сну. За даними European Medicines Agency, станом на 2014 рік проведено численні дослідження з посиланнями на авторитетні джерела [19]. Систематичний огляд 2020 року включав дев’ять клінічних досліджень, що підтверджують активність пасифлори при тривожності та порушеннях сну [20].

Екстракт квітів пасифлори містить комплекс біологічно активних речовин, включаючи флавоноїди (хризин, апігенін, вітексин), аскорбінову кислоту, амінокислоти та сапоніни [21]. Основними фармакологічно активними компонентами є флавоноїди, які забезпечують доведені механізми дії через ГАМК-ергічну модуляцію з підтвердженим впливом на рівень гамма-аміномасляної кислоти в мозку [22]. Анкіолітичний ефект пасифлори доведено в контрольованих дослідженнях із демонстрацією активності, порівнянної з оксазепамом, але з меншими побічними ефектами [23].

Плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало статистично значуще покращення якості сну при застосуванні пасифлори. Систематичний огляд не виявив серйозних побічних ефектів, що підтверджує високий профіль безпеки препарату [24].

Таким чином, Passiflora incarnata L. є клінічно валідним фітопрепаратом із доведеною ефективністю при лікуванні тривожності та порушень сну. Завдяки ГАМК-ергічному механізму дії через флавоноїдні сполуки пасифлора демонструє терапевтичний потенціал, порівнянний із синтетичними анкіолітиками, але з вищим профілем безпеки та відсутністю серйозних побічних ефектів. Міцна доказова база, що включає систематичні огляди та плацебо-контрольовані дослідження, підтверджує доцільність використання пасифлори як безпечної альтернативи в комплексному підході до тривожних розладів та інсомнії.

Сучасні стандарти та місце комбінованої терапії менопаузальних розладів

МГТ залишається найефективнішим методом лікування з 50-80% зменшенням припливів, офіційно схваленим Управлінням із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) для помірних і тяжких вазомоторних симптомів. Рекомендації NAMS (2022) підтверджують її статус як найефективнішого лікування [4]. Серед негормональних препаратів, схвалених FDA, фезолінетант отримав такий статус у 2023 році з демонстрацією 25% зменшення припливів порівняно з плацебо, а елінзанетант перебуває у процесі схвалення, демонструючи зіставну ефективність. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та серотоніну-норадреналіну, такі як пароксетин і венлафаксин, також мають доведену ефективність [26].

У клінічній практиці фітонутрицевтик Елефтерія Бета може використовуватися як компонент комплексного негормонального підходу для фізіологічної підтримки організму в період пременопаузи та менопаузи. Пріоритетом для розгляду такого комплексного підходу є жінки з протипоказаннями до МГТ, ті, які відмовляються від гормональної терапії, та особи з легкими вазомоторними симптомами. Рекомендована схема застосування включає стандартну дозу — одна капсула на добу з можливістю підвищення дози, особливо на початку прийому, до двох капсул на добу.

Представлені нижче випадки ілюструють можливості купірування менопаузальних симптомів за допомогою фітонутрицевтика Елефтерія Бета при відмові/протипоказаннях до гормональної терапії.

Пацієнтка, 48 років, остання менструація — 8 місяців тому.

Скарги: припливи жару 8-10 разів/добу, порушення сну, зниження концентрації уваги.

Об’єктивно: індекс маси тіла (ІМТ) — 24 кг/м², артеріальний тиск (АТ) — 125/80 мм рт. ст. Рівень фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ) — 45 МО/л, естрадіолу — 25 пг/мл. Відмова від гормональної терапії через сімейний анамнез тромбозів.

Призначено: Клімактоплан — по 2 таблетки для розсмоктування 3 рази на добу протягом 3 міс.

Рекомендовано: Елефтерія Бета — 1-2 капсули на добу протягом 5-10 діб (до припинення припливів). При поновленні припливів прийом можна здійснювати протягом усього періоду вазомоторних розладів, без обмеження часу застосування.

Результат: На першому тижні — зменшення інтенсивності припливів на 80%, через 1 міс — припливи майже не відчуває. Покращення якості сну та концентрації уваги. Побічних ефектів не спостерігалось.

Висновок: Покращення стану на фоні негормональної терапії менопаузальних розладів із додаванням фітонутрицевтика Елефтерія Бета при відмові від МГТ.

Пацієнтка, 54 років, в анамнезі рак грудної залози Т1N0M0 (5 років тому).

Скарги: припливи жару 5-6 разів на добу, тривожність, порушення сну.

Об’єктивно: ІМТ — 27 кг/м², АТ — 140/85 мм рт. ст., остеопенія. Рівень ФСГ — 52 МО/л, естрадіолу — 18 пг/мл. Абсолютні протипоказання до гормональної терапії.

Призначено: Клімактоплан — по 1 таблетці для розсмоктування 3 рази на добу протягом 3 міс. Препарати кальцію та вітаміну D.

Рекомендовано: Елефтерія Бета — 1 капсула на добу впродовж 5-10 діб (до припинення припливів). При поновленні припливів прийом можна здійснювати протягом усього періоду вазомоторних розладів, без обмеження часу застосування.

Результат: На першому тижні — поліпшення стану, зменшення припливів та тривожності, покращення засинання. Через 2 тижні — припливів не відчуває, зниження рівня тривожності за шкалою Гамільтона з 18 до 12 балів.

Висновок: Прийнятна ефективність негормональної терапії менопаузальних розладів із додаванням фітонутрицевтика Елефтерія Бета, особливо щодо вегетосудинних і психоемоційних симптомів, у пацієнтки з абсолютними протипоказаннями до МГТ.

Висновки

Представлені випадки підтверджують, що включення фітонутрицевтика Елефтерія Бета до комплексної негормональної терапії демонструє потенціал для фізіологічної підтримки організму в період пременопаузи та менопаузи у жінок із помірними вазомоторними симптомами, ускладненими психоемоційними порушеннями, зокрема тривожністю та інсомнією. Комбінований підхід із використанням негормональних препаратів та нутрицевтичної підтримки робить таку стратегію прийнятною альтернативою у пацієнток із протипоказаннями до стандартного лікування або за їх відмови від МГТ.

Література

1. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med. 2015;175(4):531-539.
2. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2019;26(10):1213-1227.
3. Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):3975-4011.
4. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-794.
- ... 26. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T., Rocca W.A. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric. 2015;18(4):483-491.

Повний список літератури — у редакції.

Підготувала **Анна Сочнева**

L. acidophilus 2,0 x 10⁹ КОЕ, *L. rhamnosus* 2,0 x 10⁹ КОЕ, *L. casei* 1,0 x 10⁹ КОЕ, *L. reuteri* 2,0 x 10⁹ КОЕ,
L. plantarum 1,0 x 10⁹ КОЕ, *L. fermentum* 1,0 x 10⁹ КОЕ, *B. bifidum* 1,0 x 10⁹ КУО Фруктоолігосахарид 100 мг

ПробіЗ[®] Феміна

СТВОРЕНО СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ЖІНОК



ЛАБОРАТОРНО ПІДТВЕРДЖЕНО:



стійкість лактобактерій до pH ШКТ¹

КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО:



Нормалізація мікрофлори
у 97,1% жінок вже через 15 днів
застосування²

СПОСІБ ВЖИВАННЯ:³



1 капсула
після їжі



2 рази
на день



2-4
тижні



КОЛИ РЕКОМЕНДУВАТИ:³

- ✓ після антибіотикотерапії
- ✓ при дисбалансі вагінальної мікрофлори
- ✓ при гінекологічних втручаннях
- ✓ під час гормональних змін (вагітність, менопауза)



¹М.В. Хайтович, І.М. Волошина, Синбіотична підтримка в лікуванні та профілактиці бактеріального вагінозу. Медична Газета Здоров'я України XXI сторіччя" №6 (592)/2025 р.
²Коноплянко В.В., Воробей Л.І., Ткачук Р.Р. ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНИХ ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ВАГІНАЛЬНОЇ ФЛОРИ. ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ АСОЦІАЦІЇ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОПІВ УКРАЇНИ, Випуск 1/2 (33/34) 2014
³Детальну інформацію дивіться у листку-вкладці до дієтичної добавки ПробіЗ[®] Феміна.

Інсулінорезистентність як тригер гормонального дисбалансу та феномен системного запалення

16-17 травня у комбінованому форматі з онлайн-трансляцією пройшов науково-практичний майстер-клас «Метаболічний ретрит. Персоналізація менеджменту при СПКЯ, ожирінні, інсулінорезистентності», організаторами якого виступили ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України» та ГО «Український міждисциплінарний медичний альянс». У рамках заходу головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», доктор медичних наук, професор Наталія Феофанівна Захаренко презентувала доповідь, у якій розглянула роль інсулінорезистентності як тригера гормонального дисбалансу та феномену системного запалення.

Ключові слова: гормональний дисбаланс, феномен системного запалення, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), інсулінорезистентність, ожиріння, гормональні контрацептиви, Нормоцикл®, Пробізіс® Феміна.



Гормональна система жінки залежить від способу життя, віку, індексу маси тіла та соматичних захворювань. Стрес, характерний для населення України, часто призводить до набору ваги, оскільки стрес і ожиріння є взаємопов'язаними. Хронічний стрес порушує синтез статевих гормонів, а надлишкова вага поглиблює дисбаланс. Обидва фактори підтримують хронічне запалення і можуть мати гіперпроліферативні наслідки.

Стрес і ожиріння порушують овуляцію, спричиняючи ановуляцію, дефіцит прогестерону та надлишок естрогенів. Це призводить до дисменореї, неплідності, невиношування вагітності, гіперплазії ендометрія, ендометріозу, проблем грудних залоз. Стрес впливає на синтез пролактину, що поглиблює ановуляторні стани, формуючи полікістоз яєчників із супутніми гіперандрогенією, гірсутизмом, вірилізацією, акне.

Ознаками гормонального дисбалансу у жінок можуть бути головний біль, хронічний висип на обличчі, збільшення апетиту та маси тіла, болісні й нерегулярні менструації, втрата лібідо, проблеми зі сном, розсіяність, постійна втома, зміни у грудних залозах, дискомфорт у животі, сухість піхви, перепади настрою та депресія. Наявність більш ніж трьох вищенаведених ознак є тривожним симптомом, на який слід звертати увагу.

У продовження своєї доповіді професор Н.Ф. Захаренко навести досить показовий випадок із клінічної практики.

Клінічний випадок

Пацієнтка В., 26 років, звернулася зі скаргами на порушення менструального циклу (МЦ), загальну слабкість, пригніченість. Менструації рідкі, 4-5 разів на рік, дуже рясні, болісні. Одного разу в ургентному порядку госпіталізована з кровотечею, виконано вишкрібання порожнини матки. Гістологічна відповідь: «Залозиста гіперплазія ендометрія».

Анамнез. Менструації з 11 років, нерегулярні, але такими рідкими раніше не були. Періодично, з віку 17-18 років, бувають прояви вагінального кандидозу; приймає антимікотики, останній прийом флуконазолу напередодні.

Завжди мала надлишкову масу тіла, «стрибок» у наборі ваги пов'язує з початком менструацій. За останні 2 роки особливо відзначає набір ваги, що пояснює режимом роботи (працює вночі) та емоційними перенавантаженнями. Завжди страждала від акне та гіпертрихозу.

У віці 17 років почала терапію акне (КОК), стан шкіри значно покращився. Через 5 років припинила застосування – проблема зі шкірою відновилася, а порушення МЦ стали більш вираженими. В останні роки суттєво набрала вагу, погіршився настрій, з'явилася плаксивість, що спонукає «заїдати» проблеми, лежати, плакати. Пацієнтка заміжня, її стан псує стосунки з чоловіком та друзями. Усвідомлює, що потрібно знижувати масу тіла. Неодноразово дотримувалася дієт, але згодом припиняла їх, і надлишкова вага поверталася.

Об'єктивно: пацієнтка з надлишковою вагою. Зріст – 168 см, маса тіла – 89 кг, індекс маси тіла – 31,53 кг/м². Окружність талії – 97 см. На шкірі прояви гіпертрихозу. Накопичення жиру переважно у верхній частині тулуба. Артеріальний тиск – 120/60 мм рт. ст.

Дані ультразвукового дослідження органів малого таза: Аденоміоз? Синдром полікістозних яєчників (візуалізуються мультикістозні яєчники). Гіперплазія ендометрія (38-й день МЦ, товщина ендометрія – 22 мм).

Рекомендовано дообстеження: тиреотропний гормон, лептин, індекс вільного тестостерону, дегідроепіандростерон-сульфат, індекс НОМА, 25-гідроксивітамін D, дигідротестостерон, ліпідний профіль.

Пацієнтці одразу призначено дидрогестерон 20 мг протягом 5 днів (можна призначати мікронізований прогестерон у дозі 200 мг).

Жінка прийшла на прийом після отримання результатів обстеження. На фоні відміни препарату дидрогестерону почалася менструація, під час якої з метою знеболення приймала німесулід.

Результати досліджень: індекс НОМА – 4,2, вітамін D – 58 нг/мл, лептин – 52,6 нг/мл, загальний холестерин – 7,02 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності – 0,9 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності – 4,0 ммоль/л, тригліцериди – 2,41 ммоль/л, загальний холестерин – 1,98 ммоль/л, індекс вільного тестостерону – 3,62 нмоль/л,

дигідротестостерон – 496 пг/мл, пролактин – 28 нг/мл, рідинний ПАП-тест – відсутність внутрішньоклітинних уражень або злостісності.

Дані бактеріального посіву: виявлено дріжджоподібні гриби роду *Candida*, а також *Enterococcus faecalis* у помірній кількості.

Спікер зазначила, що менархе потребує критичної жирової маси (лептин сигналізує гіпоталамусу про достатність енергетичних запасів для вагітності), а його вік корелює з ризиком метаболічних захворювань, особливо при ожирінні. Статеве дозрівання є інсулінорезистентним станом: у пубертаті чутливість до інсуліну знижується на 30%, підвищуються рівні глюкози та інсуліну натще, знижується індекс дислокації глюкози.

За достатнього харчування формується адекватний зворотний зв'язок між гонадотропними гормонами та статевими стероїдами. Тестостерон, естрадіол, прогестерон синтезуються у правильних співвідношеннях, формуючи жіночий фенотип. Недостатнє харчування призводить до низьких рівнів статевих стероїдів, ановуляції через брак ресурсів для стероїдогенезу. При ожирінні інсулінорезистентність зумовлює зниження рівня прогестерону й підвищення лептину, лютеїнізуючого гормону, тестостерону, створюючи умови для полікістозу яєчників та розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Для таких випадків характерні ранні менархе й адренархе, початок порушень МЦ, надлишкова маса тіла та початкові прояви гіперандрогенії в дитячому й підлітковому віці. Поява й різке прогресування симптомів гіперандрогенії та порушень МЦ у дорослому віці потребують особливої настороженості щодо андроген-продуруючих пухлин.

Зазвичай ознаки СПКЯ діагностують при обстеженні з приводу безпліддя. Також частим клінічним сценарієм є призначення підліткам комбінованого орального контрацептиву через порушення МЦ або акне, але після його відміни спостерігають аменорею та збільшення проявів акне. У цьому разі необхідно виключити первинну яєчникову недостатність та інші причини аменореї, дослідити функцію печінки. Встановлення діагнозу може потребувати часу, тому з призначенням гормональної терапії поспішати не слід.

Завдання менеджменту в наведеному клінічному випадку полягало в тому, щоб довести: медикаментозна терапія не є альтернативою перманентної модифікації способу життя. Вкрай важливими елементами лікування є дієта, фізична активність, регулярні огляди. Лікар не повинен допустити віддалених наслідків для здоров'я – цукрового й гестаційного діабету, серцево-судинних порушень, гіперплазії ендометрія – паралельно з вирішенням нагальних проблем: гірсутизму, акне, кандидозу, дисбіозу, безпліддя, депресії. Спікер зауважила, що досягнення регулярних менструацій, особливо за допомогою гормональних контрацептивів, не є первинною метою. У подальшому необхідне планування вагітності й, за потреби, прегравідарна підготовка.

Пацієнтці рекомендовано:

- дотримання дієти;
- модифікація способу життя (заняття з тренером та дієтологом);
- метформін або аналоги 1000 Од щодня протягом 3 міс;
- інозитолі (міо- та D-хіро-інозитол) протягом 4 міс;
- вітамін D 5000 МО 2 рази на день протягом 2 міс із моніторингом рівня 25(ОН)D через 2 міс;
- Нормоцикл® по 2 капсули 2 рази на добу впродовж 6 міс;
- Пробізіс® Феміна по 1 капсулі на день впродовж 3 міс.

Професор Н.Ф. Захаренко зазначила, що у своїй практиці пацієнткам із СПКЯ, як правило, рекомендує приймати Нормоцикл® (фармакологічна компанія ТОВ «Органосін Лтд») тривало, оскільки комплекс являє собою дуже вдалу рослинну композицію:

- симплокос кистьовий 125 мг – підтримує баланс рівнів фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, сприяє відновленню морфологічної структури яєчників та їхньої чутливості до гормонів;
- спаржа кистьова 100 мг – забезпечує лігацію з надмірно активними естрогенними рецепторами, є каталізатором перетворення надлишку естрадіолу на малоактивний естрон;
- солодка гола 50 мг – відповідає за «згладжування» піків рівня естрогенів, має антиандрогенну дію;
- куркума довга 25 мг – чинить антимікробний та протизапальний ефект, нормалізує клітинний метаболізм.

Завдяки застосуванню фітокомплексу Нормоцикл® мінімізуються ефекти надлишку естрогенів, вплив гіперандрогенії. Таким чином досягається нормалізація гонадотропного впливу, протизапальна та протипухлинна дія, корекція гіперестрогенії та гіперандрогенії.

Спікер також наголосила на доцільності призначення даній пацієнтці Пробізіс® Феміна (ТОВ «Органосін Лтд») для підтримки балансу кишкової та вагінальної мікрофлори. Мікрофлора піхви є унікальною та індивідуальною і являє собою певний захищений мікробіом, який залежить від рівня естрогенів і складу бактерій, присутніх у піхві. Водночас вагінальна мікрофлора знаходиться в балансі з мікрофлорою кишечника. Саме кишечник – головний «диригент» здоров'я організму, навіть психоемоційного стану, адже сьогодні доведено, що близько 90% усіх відомих хвороб людини зумовлені патологією кишечника. У нормі 90% загальної мікрофлори піхви становлять лактобацили. У той же час пасаж лактофлори по кишечнику супроводжується її накопиченням саме в дистальних відділах, і заселення піхви лактобацилами відбувається саме з дистального відділу кишкового тракту. Тому колонізація кишечника адекватною кількістю мікроорганізмів забезпечується прийомом пре- і пробіотиків.

Можливими шляхами корекції дисбіозу піхви є:

- усунення екзогенних і ендогенних факторів дисбіозу;
- створення оптимального рН-середовища;
- корекція ендогенної мікробіоти;
- застосування антибактеріальних засобів за необхідності, а також антимікотичних, антипротозойних препаратів, бактеріофагів;
- призначення пре- і пробіотиків.

Пробізіс® Феміна являє собою комплекс живих лакто- і біфідобактерій: *Lactobacillus acidophilus* – 2,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus rhamnosus* – 2,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus casei* – 1,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus reuteri* – 2,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus plantarum* – 1,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus fermentum* – 1,0×10⁹ КУО, *Bifidobacterium bifidum* – 1,0×10⁹ КУО та пребіотик фруктоолігосахарид – 100 мг.

L. acidophilus та *L. plantarum* – активні продуценти молочної кислоти та бактеріоцинів, які знищують *Gardnerella vaginalis* і *Candida albicans*. *L. casei* і *L. fermentum* сприяють відновленню нормальної мікрофлори після вагінозів та антибіотикотерапії; крім того, захищають клітини слизової від окисного стресу. Штами *L. rhamnosus* і *L. reuteri* схвалені Міжнародною науковою асоціацією пребіотиків і пробіотиків (ISAPP) для підтримки жіночого уrogenітального здоров'я.

Присутність пребіотика у складі Пробізіс® Феміна забезпечує високу виживаність та підтримку достатньої концентрації лактобактерій, а також накопичення в достатній кількості продуцентів, що закислюють вагінальне середовище.

Ключові переваги комплексу Пробізіс® Феміна:

- єдиний пробіотик, що містить найбільшу кількість штамів із доведеною ефективністю;
- стійкість штамів пробіотика до середовища шлунково-кишкового тракту з рН 2,5-8,5;
- забезпечує максимальну продукцію молочної кислоти – до 15,7 г/л;
- містить пребіотик фруктоолігосахарид 100 мг, який стимулює швидкий старт і підвищує колонізаційну здатність лактобактерій. Це забезпечує швидке закріплення на слизовій та відновлення здорової вагінальної мікрофлори.

Результати огляду пацієнтки через 6 місяців. Жінка дуже задоволена своїм виглядом і результатом лікування. Схудла загалом на 11 кг. Окружність талії – 80,5 см. Відзначає поліпшення сну та працездатності. Відвідує басейн і спортзал, має постійний контакт із дієтологом. Іноді дозволяє собі вживати солодощі, але враховує енергозатрати та калорії (узгоджує з дієтологом).

Об'єктивно: без зовнішніх ознак надмірної ваги, дещо підвищеної вгдованості. Планує вагітність.

Дані ультразвукового дослідження органів малого таза: полікістоз яєчників, у лівому яєчнику домінуючий фолікул діаметром 16 мм.

Рекомендовано:

- продовжувати прийом комплексу Нормоцикл®;
- застосовувати інозитолі протягом 3 міс.

Отже, організм людини природним шляхом забезпечує стан динамічної рівноваги за рахунок багатьох механізмів регуляції. Серед цих зв'язуючих комунікативних сигналів лівова частка належить ендокринній системі. Спосіб життя, стан кишечника, боротьба зі стресом, фізичні навантаження, позитивне мислення – усе це необхідне для підтримки гомеостазу. Кожній жінці важливо підтримувати як гормональний, так і загальний гомеостаз протягом усього життя, чого можна досягти, зокрема, застосуванням фітокомплексу Нормоцикл®.

Підготувала Віталіна Хмельницька

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



ЗАМОВИТИ КНИГУ
[HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK](https://health-ua.com/landing/book)



Збереження фертильності у пацієнтів онкологічного профілю: оновлені рекомендації ASCO



Збереження фертильності (ЗФ) є важливим питанням у веденні пацієнтів репродуктивного віку з онкологічними захворюваннями, враховуючи, що прогрес у лікуванні раку значно покращив показники довгострокової виживаності. Багато методів лікування онкологічної патології, включаючи хіміотерапію, променеву терапію та хірургічне втручання, становлять ризик для репродуктивного здоров'я. Цей факт зумовлює необхідність вирішувати питання ЗФ до початку лікування. Незважаючи на встановлену необхідність ЗФ, залишається потреба в послідовних, актуальних, заснованих на доказах настановах для працівників охорони здоров'я. Американське товариство клінічної онкології (ASCO) представило оновлені клінічні рекомендації щодо планування сім'ї, які забезпечують комплексний підхід до обговорення, оцінки та аналізу ефективності методів ЗФ у пацієнтів із раком, спрямований на збереження репродуктивного потенціалу та підвищення якості життя.

Ключові слова: збереження фертильності, рак, безпліддя, гонадотоксична терапія, кріоконсервація сперми/ембріонів/ооцитів, тестикулярна екстракція сперми, екстракорпоральне запліднення, дозрівання in vitro.

1. Загальні положення ЗФ у пацієнтів онкологічного профілю

У дітей та дорослих репродуктивного віку з онкологічною патологією скринінг та вирішення проблем безпліддя на ранніх етапах лікування дозволяє вивчити різні варіанти ЗФ та зменшити потенційний негативний вплив лікування раку. Важливо, щоб обговорення ризиків безпліддя та питань ЗФ проводилися з усіма пацієнтами, незалежно від репродуктивного ризику, поточного складу сім'ї, прогнозу раку, сексуальної орієнтації, ідентичності, релігійних переконань, фінансових ресурсів, доступу до медичної допомоги або інших факторів. Під час обговорення питань ЗФ медичні працівники мають дотримуватися наступних положень:

1.1. Клініцисти повинні обговорити ризики виникнення безпліддя до початку лікування, щоб зберегти повний спектр репродуктивних можливостей (якість доказів: помірною; сила рекомендації: сильна);

1.2. Клініцисти мають скеровувати пацієнтів, які висловлюють інтерес до ЗФ, а також тих, хто має сумніви, до репродуктологів (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації: сильна);

1.3. Слід почати обговорення ризиків безпліддя, усвідомлюючи, що це може зменшити негативний вплив наслідків лікування та покращити якість життя, навіть якщо пацієнт не проходить процедуру ЗФ (якість доказів: помірною; сила рекомендації: сильна);

1.4. Додаткові обговорення та/або скерування можуть пропонуватися щорічно, коли пацієнт звертається з метою спостереження після завершення терапії раку або коли план лікування змінюється, а також якщо розглядається вагітність. Обговорення питань ЗФ мають тривати протягом усього періоду лікування та бути задокументованими в медичній карті пацієнта (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).

2. Ризики безпліддя на фоні лікування раку

Дані систематичних оглядів, рандомізованих контрольованих досліджень і висновки експертів свідчать про те, що алкілюючі агенти, опромінення яєчників і трансплантація гемопоетичних клітин значно підвищують ризик безпліддя, гострої оваріальної недостатності і передчасної недостатності яєчників у жінок. Ефекти алкілюючих препаратів та опромінення є дозозалежними. Поєднання алкілюючих агентів із опроміненням органів малого тазу ще більше збільшує ризики безпліддя. Вплив препаратів на основі платини також провокує розвиток передчасної недостатності яєчників та зменшення резерву яєчників. Варто зазначити, що опромінення гіпоталамуса у дозі >30 Гр помітно підвищує

ризик гіпоталамічного гіпогонадізму, що призводить до безпліддя через ановуляцію. Довгострокове лікування раку, яке запобігає вагітності, також створює ризик безпліддя через супутнє зниження фертильності, пов'язане з віком.

У чоловіків лікування раку впливає на фертильність шляхом руйнування сперматогоніальних стовбурових клітин та соматичних клітин яєчок, порушення еякуляторної функції та осі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчка». Алкілююча хіміотерапія, препарати на основі платини, опромінення яєчок та трансплантація гемопоетичних клітин особливо шкідливі для процесу сперматогенезу. Науковці відзначають, що нижчі дози опромінення яєчок та однобічна орхіектомія мають коротший вплив на репродуктивну функцію у чоловіків. Докази потенційної токсичності щодо репродуктивної функції при використанні нових методів лікування, включаючи імунну таргетну терапію, кон'югати антитіл з лікарськими засобами та терапію на основі моноклональних антитіл, вимагають подальшого вивчення.

Незалежно від статі, репродуктивної функції та намірів щодо ЗФ медичні працівники мають керуватися наступним положенням:

2.1. Необхідно запропонувати консультації та оцінку ризику порушення репродуктивної функції та безпліддя, щоб переконатися, що всі пацієнти отримують відповідну інформацію та підтримку на етапі управління потенційними ризиками лікування раку. Оцінка наслідків лікування повинна охоплювати групи пацієнтів, які мають підвищений ризик безпліддя через гонадотоксичні ефекти терапії, яку вони отримують або можуть отримати в майбутньому, а також пацієнтів, які отримують довгострокове лікування, яке затримує або перешкоджає можливості завагітніти. Слід також враховувати тих пацієнтів, для кого ризик залишається невизначеним через невідому репродуктивну токсичність методів лікування раку. Вік жінок також слід брати до уваги через підвищений ризик безпліддя у зв'язку із процесами старіння (якість доказів: помірною; сила рекомендації: сильна).

3. Методи ЗФ та їх оцінка у чоловіків

Дані актуальних досліджень підтверджують, що протипухлинні препарати та променева терапія можуть призвести до значних генетичних пошкоджень біологічного матеріалу, на що впливає як тип та інтенсивність терапії, так і клінічна стадія захворювання. Алкілюючі агенти та опромінення підвищують ризики мутацій у сперматозоїдах, що зазвичай спостерігаються протягом 1-2 тижнів після початку лікування. Інгібітори топоізомери та мікротрубочок (тубуліну) мають найбільший гонадотоксичний ефект між 5-м і 7-м

тижнями терапії. Нуклеозидні аналоги, антиметаболіти та блеоміцин проявляють мутагенну дію на сперматозоїди протягом 7-10 тижнів терапії. Враховуючи потенційний негативний вплив терапії раку на репродуктивну функцію, поточні рекомендації наголошують на важливості своєчасного скерування до фахівців з репродуктології чоловіків з онкологічною патологією, лікування якої підвищує ризики безпліддя. Стратегії ЗФ у чоловіків ґрунтуються на основі наступних положень:

3.1. **Кріоконсервація сперми.** Кріоконсервація еякульованої сперми має бути запропонована до початку терапії раку. Клініцисти повинні обговорити питання кріоконсервації з усіма чоловіками пубертатного та постпубертатного віку до початку лікування раку (якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

Варто враховувати, що більша кількість зразків сперми забезпечить вищі шанси успішного лікування безпліддя в майбутньому. В актуальному дослідженні були опитані члени Американського товариства репродуктивної медицини і Товариства чоловічої репродукції та урології з метою досягнення консенсусу щодо кріоконсервації сперми до початку гонадотоксичної терапії. Результати показали, що лікарі зазвичай рекомендують збирати не менше трьох еякулятів, якщо загальне число рухливих сперматозоїдів становить ≤ 25 млн. і ділити кожен зразок для отримання їх у кількості >5 млн. на зразок. Важливо, що будь-яка консервована сперма надає шанс на біологічне батьківство у майбутньому.

3.2. **Тестикулярна екстракція сперми (testicular sperm extraction, TESE).** TESE з подальшою кріоконсервацією слід пропонувати чоловікам пубертатного та постпубертатного віку, які не можуть надати зразки сперми до початку лікування раку (якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

3.3. **Гормональна гонадопротекція.** Гормональна супресивна терапія не повинна пропонуватися чоловікам в якості опції ЗФ. Вона неефективна і тому не рекомендується (якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

3.4. **Інші методи ЗФ у чоловіків,** такі як кріоконсервація тестикулярної тканини у чоловіків препубертатного віку та її реімплантація або пересадка, повинні застосовуватися лише в рамках клінічних випробувань або затверджених експериментальних протоколів (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації: сильна).

3.5. **Менеджмент пацієнтів після початку лікування раку.** Чоловікам слід надати інформацію про потенційно більш високий ризик генетичного пошкодження сперми, зібраної невдовзі після початку та завершення протипухлинної та/або променевої терапії. Важливо збирати сперму до

початку лікування, оскільки якість зразка та цілісність ДНК можуть бути пошкоджені навіть після одноразового лікування. Кількість сперматозоїдів та їх якість можуть бути знижені до початку терапії. Також може виникнути необхідність швидкого початку хіміотерапії, що потенційно обмежує час для отримання оптимальної кількості зразків еякуляту. Однак ці фактори не повинні бути перешкодою для забору сперми. Інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда дозволяє у майбутньому використовувати дуже обмежену кількість біологічного матеріалу, тому навіть у випадку порушення репродуктивної функції, фертильність може бути збережена (якість доказів: низька; сила рекомендації: сильна).

На основі поточних досліджень встановлено, що кріоконсервація сперми є найефективнішим методом ЗФ у чоловіків у постпубертатному віці (табл. 1). Хоча рекомендовано отримати три зразки для кріоконсервації, багато чоловіків не можуть досягти даних вимог. У таких пацієнтів важливо отримати навіть один зразок. Сперма обов'язково повинна бути розділена (включно при отриманні лише одного зразку), щоб забезпечити можливість проведення кількох циклів інсемінації або запліднення in vitro (IVF) у майбутньому. Також можуть розглядатися інші втручання, такі як TESE. Варто враховувати, що у чоловіків препубертатного віку кріоконсервація тканини яєчок є єдиним потенційним варіантом ЗФ. Однак проведення даного втручання можливе лише в рамках протоколу дослідження.

4. Методи ЗФ та їх оцінка у жінок

З'являються нові дані щодо покращення стратегій лікування раку у жінок репродуктивного віку та підвищення ефективності сучасних методів ЗФ. Жінки можуть розглядати як традиційні методи ЗФ, так і нові заходи, які відрізняються результатами збереження репродуктивної функції та обсягами втручання. Пацієнткам з онкологічного профілю можуть бути запропоновані різні стратегії ЗФ в залежності від їх потреб та можливостей лабораторно-інструментального забезпечення закладів охорони здоров'я. Загальні рекомендації щодо ЗФ у жінок включають наступні положення:

4.1. **Кріоконсервація ембріонів.** Має бути запропонована в обов'язковому порядку, оскільки це усталений метод ЗФ, який зазвичай використовують для зберігання ембріонів після проведення ЕКЗ (якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

4.2. **Кріоконсервація зрілих ооцитів.** Кріоконсервація незапліднених ооцитів є рекомендованим варіантом ЗФ у пацієнток із раком, які проходять гонадотоксичну терапію, оскільки це усталений метод ЗФ, який підходить жінкам, які не мають партнера-чоловіка і не хочуть використовувати донорську сперму або мають релігійні чи етичні заперечення щодо заморожування ембріонів. Кріоконсервація ооцитів повинна проводитися в центрах з відповідним кваліфікаційним та лабораторно-інструментальним забезпеченням (якість доказів: висока; сила рекомендації: сильна).

Вибір між кріоконсервацією ембріонів і ооцитів має ґрунтуватися на уподобаннях пацієнта, клінічних міркуваннях та індивідуальних факторах, включно з показниками успішності процедур та правовими

Продовження на стор. 28.

Збереження фертильності у пацієнтів онкологічного профілю: оновленні рекомендації ASCO

Продовження. Початок на стор. 27.

Таблиця 1. Варіанти ЗФ у чоловіків

Метод ЗФ	Терміни процедури	Результати та показники ефективності	Особливості та обмеження
Кріоконсервація сперми	Необхідні повторні візити, здача кількох зразків, що вимагає кількох візитів до медичних закладів; проведення перед терапією	Золотий стандарт, який доведено гарантує успішну вагітність і живонародженості; широко прийнятий та застосовується у клінічній практиці	Безпечний неінвазивний метод; можливе зниження якості сперми після кріоконсервації; для зачаття потрібна інсемінація або проведення процедури екстракорпорального запліднення (ЕКЗ); успіх залежить від вихідної якості сперми та стану здоров'я пацієнта; присутні витрати на зберігання матеріалу
TESE та кріоконсервація тестикулярної тканини у чоловіків постпубертатного віку	Хірургічне втручання; має проводитися до початку терапії або через 6-12 місяців після її завершення в осіб з азооспермією	Ефективний альтернативний метод отримання зразків сперми, коли еякуляція неможлива; можливе успішне настання вагітності за допомогою ЕКЗ	Безпечна процедура; для зачаття потрібне проведення ЕКЗ; хірургічні ризики (інфекції, кровотеча); психологічні наслідки інвазивної процедури; присутні витрати на зберігання матеріалу
Кріоконсервація тестикулярної тканини у чоловіків препубертатного віку	Хірургічне втручання; має проводитися перед терапією	Експериментальна методика; на сьогодні показана тільки для чоловіків препубертатного віку	Експериментальна методика; безпечна процедура; репродуктивний потенціал невизначений; невизначені витрати на зберігання

положеннями. Експертна група ASCO наголошує на необхідності спільного ухвалення рішень щодо вибору методів ЗФ між онкологами, спеціалістами з репродуктивної ендокринології та пацієнткою для визначення безпеки та доцільності стимуляції яєчників. На сьогодні доступні різні протоколи стимуляції яєчників для отримання ооцитів, які можливо адаптувати у кожному конкретному випадку. Терміни цієї процедури більше не залежать від менструального циклу, тому стимуляцію можна починати з меншою затримкою порівняно зі старими протоколами. Варто пам'ятати, що у жінок із естрогеночутливими злоякісними пухлинами грудної залози та гінекологічними новоутвореннями дані втручання (наприклад, режими стимуляції яєчників, що підвищують рівень естрогенів) можуть підвищити ризики прогресування або рецидиву раку. Протоколи стимуляції на основі інгібіторів ароматази є вивченими і попереджують ці ефекти.

4.3. Кріоконсервація ембріонів або ооцитів після початку лікування раку. Кріоконсервація ембріонів і ооцитів для ЗФ можуть бути запропоновані після початку лікування пацієнткам, які не пройшли зазначені процедури до його ініціації, але перебувають у групі ризику щодо первинної недостатності яєчників або безпліддя.

Дані методи ЗФ також можуть бути розглянуті у жінок, які успішно пройшли лікування або раніше проходили процедуру кріоконсервації, проте не мають достатньої кількості матеріалу для досягнення бажаних репродуктивних намірів. Кріоконсервація ембріонів і ооцитів для ЗФ також показана тим жінкам, які хочуть або повинні відкласти народження дітей і стикаються з ризиком зниження фертильності, пов'язаного з віком (якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

Після початку лікування раку ефективність вилучення ооцитів і отримання ембріонів залежить від наявності життєздатного оваріального резерву, який можна оцінити за допомогою таких маркерів, як рівень антимюллерового гормону і кількість антральних фолікулів. Важливо зазначити, що репродуктивний потенціал статевих клітин може залежати від термінів лікування раку. Враховуючи строки розвитку ооцитів, овуляція може бути відсутньою протягом 3 місяців після останньої дози хіміотерапії. Пацієнтів слід проконсультувати щодо невідомого репродуктивного потенціалу статевих клітин, отриманих в короткий термін після закінчення гонадотоксичної терапії.

4.4. Дозрівання in vitro (IVM). IVM ооцитів може бути запропоновано як новий метод ЗФ (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).

IVM — це метод ЗФ, при якому незрілі яйцеклітини виділяють із яєчників, які потім досягають зрілості в лабораторних умовах. Після дозрівання ці яйцеклітини запліднюються за допомогою ЕКЗ. Науковці зазначають, що IVM має нижчі показники успішної вагітності та живонародженості

Таблиця 2. Варіанти ЗФ у жінок

Метод ЗФ	Частота розвитку вагітності	Живонародженість	Частота викиднів	Показник збереження функції яєчників	Часові показники	Результати та показники ефективності	Особливості та обмеження
Кріоконсервація ембріонів	49%	35-41%	17-22%	Дані не можуть бути застосовані	2-3 тижні від початку стимуляції яєчників до забору ооцитів	Нижчий рівень ефективності перенесення ембріонів та вищі показники частоти скасування циклу у жінок з раком. Протоколи стимуляції на основі летрозолу рекомендуються у випадку гормоночутливого раку	Потрібне донорство сперми; відтермінування початку лікування раку (2-6 тижнів); потенційний ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників; етичні та юридичні питання, включаючи занепокоєння щодо утилізації ембріонів, якщо пацієнтка не виживе або передумала щодо майбутнього використання
Кріоконсервація ооцитів	35%	26-32%	11%	Дані не можуть бути застосовані	2-3 тижні від початку стимуляції яєчників до забору ооцитів	Нижчі показники запліднення у жінок із раком. Протоколи з летрозолом рекомендовані у випадку гормоночутливого раку	Не потребує донорства сперми; відтермінування початку лікування раку (на 2-6 тижнів); потенційний ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників
Транспозиція яєчників	3-49%	18-55%	—	61-93%	Потребує часу для оперативного втручання, без затримки лікування раку	Успішні випадки настання вагітності, описані у медичних джерелах	Рідкісні ускладнення, такі як непрохідність кишечника, утворення кіст яєчників
Транспозиція матки	60%	—	—	Дані не можуть бути застосовані	Потребує часу для оперативного втручання, без затримки лікування раку	Успішні випадки настання вагітності, описані у медичних джерелах	Найпоширенішим ускладненням є ішемія шийки матки
Консервативна гінекологічна хірургія	18-74%	11-89%	8-31%	Варіабельний показник	Варіабельний показник	Частота рецидиву 3,1-15,7% випадків; найнижчі показники настання вагітності при радикальних операціях	Безпечний метод, залежить від типу онкологічної патології та її стадії
Гормональна терапія з використанням агнРГ	—	—	—	Захисна дія на функцію яєчників (відносний ризик збереження репродуктивної функції 1,60 [95% ДІ 1,14-2,24])	Під час лікування може бути єдиним варіантом, коли необхідно терміново продовжити лікування раку	Обмежені дані щодо поліпшення фертильності (відносний ризик настання вагітності після лікування 1,83 [95% ДІ 1,06-3,15] у пацієнок з раком грудної залози на ранній стадії); може захищати функцію яєчників, зберігаючи нормальний гормональний фон; забезпечує пригнічення менструальної функції під час терапії	Не слід використовувати як альтернативу перевіреним методам ЗФ, побічні ефекти можуть включати симптоми менопаузи, такі як припливи, перепади настрою та зменшення мінеральної щільності кісток
ОТС	44%	19-32%	7,5-14%	Відновлення функції яєчників у межах 70-95%	Не відстрочує лікування раку; потрібний лапароскопічний забір тканини яєчників із подальшою трансплантацією	Кріоконсервація перед хіміотерапією покращує результати ЗФ	Єдиний доступний варіант для дівчаток препубертатного віку; немає необхідності в гормональній стимуляції; зазвичай ортотопічна методика; потенційний ризик повторного розвитку злоякісних новоутворень
IVM	—	Декілька випадків живонародженості зареєстровано у пацієнок із раком	—	Дані не можуть бути застосовані	IVM ооцитів із яєчників in vivo варіабельне, короткочасна стимуляція яєчників або її відсутність	Менш ефективне, ніж збереження зрілих ооцитів/ембріонів	Небагато медичних закладів мають досвід у цій техніці, дуже мало описано положів для оцінки ймовірності результатів

порівняно з ЕКЗ у жінок без раку. Показники вагітності та народжуваності після IVМ у жінок з онкологією в анамнезі невідомі.

4.5. Транспозиція яєчників. Транспозиція яєчників (оофоропексія) може бути запропонована пацієнткам репродуктивного віку, коли потрібне опромінення органів малого тазу. Однак при розсіюванні променів яєчники не завжди достатньо захищені, тому пацієнтки повинні знати, що ця методика не завжди успішна. Враховуючи ризик повторної міграції яєчників цю процедуру слід проводити якомога ближче до моменту променевої терапії (якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

Експерти відзначають, що транспозиція яєчників не підходить для пацієнток з помірним або високим ризиком метастазів у яєчники або для тих, хто отримує супутню гонадотоксичну хімотерапію.

4.6. Транспозиція матки. Транспозиція матки у пацієнток репродуктивного віку залишається експериментальною методикою і повинна пропонуватися тільки в рамках клінічних випробувань або схвалених експериментальних протоколів (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).

4.7. Консервативні хірургічні методи ЗФ:
а. Пацієнткам із раком шийки матки стадії ІА2-ІВ1 може бути запропонована радикальна трахелектомія для ЗФ, якщо діаметр пухлини <2 см, а глибина інвазії <10 мм.

б. Пацієнткам із високодиференційованими (ступінь І) ендометріальними пухлинами з мінімальною інвазією в міометрій, підтвердженою магнітно-резонансною томографією, може бути запропонована малоінвазивна операція. Гормональна терапія з використанням прогестинів, перорально або у вигляді внутрішньоматкової спіралі, є основним варіантом ЗФ на ранній стадії раку ендометрія.

с. У пацієнток з епітеліальним раком яєчників стадії ІА ступеня І може розглядатися малоінвазивне оперативне втручання. Збереження матки показане і на інших стадіях захворювання з метою застосування допоміжних репродуктивних технологій у майбутньому.

д. При інших гінекологічних злоякісних новоутвореннях можуть бути запропоновані менш радикальні операції для збереження репродуктивних органів, коли це клінічно доцільно (якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

Кожне хірургічне втручання під час лікування раку повинне забезпечувати баланс між оптимальною онкологічною тактикою та цілями пацієнтки щодо фертильності і залучати багатoproфільну команду для комплексного планування терапії та подальшого спостереження.

4.8. Пригнічення функції яєчників. Агоністи гонадотропін-релізинг-гормону (аГнРГ) не слід використовувати замість загальноприйнятих методів ЗФ, таких як кріоконсервація ооцитів, ембріонів або тканини яєчників. Препарати цієї групи можуть бути запропоновані жінкам із раком грудної залози в якості додаткової терапії. Потенційні переваги і ризики аГнРГ потребують подальшого вивчення (якість доказів: помірна; сила рекомендації: умовна).

4.9. Пригнічення функції яєчників. Пацієнткам з онкологічними захворюваннями, які потребують термінової хімотерапії, можуть бути рекомендовані аГнРГ з метою пригнічення менструальної функції (якість доказів: низька; сила рекомендації: умовна).

4.10. Кріоконсервація і трансплантація тканини яєчників. Кріоконсервація тканини яєчників (ovarian tissue cryopreservation, ОТС) з метою майбутньої трансплантації може бути запропонована пацієнткам з онкологічною патологією як усталений метод ЗФ. Даний спосіб ЗФ не вимагає

стимуляції яєчників, його можна застосовувати у випадках невідкладного проведення хімотерапії (в умовах обмеження часу та відсутності відповідної підготовки). ОТС не потребує досягнення статевої зрілості і є єдиним доступним методом ЗФ у пацієнток препубертатного віку. ОТС може бути запропонована як новий метод відновлення повноцінної функції яєчників. Хоча ОТС розглядається як альтернатива кріоконсервації ембріонів або ооцитів, ця техніка також може слугувати додатковою опцією. При розгляді ОТС як методу ЗФ слід керуватися уподобаннями пацієнта, клінічними міркуваннями, а також показниками успішності процедури та юридичними факторами (якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

Варто проводити оцінку безпеки проведення ОТС у жінок, які успішно завершили лікування раку на предмет залишкових неопластичних клітин. Процедура має важливе значення перед трансплантацією тканини яєчника для зниження ризиків передачі онкогенних клітин. Існує теоретичний ризик повторного введення злоякісних клітин, але клінічне значення цього невідоме. Для зниження цього ризику ОТС може бути відкладено до моменту отримання задовільних зразків тканини яєчника після лікування.

Методи ЗФ, які доступні для жінок із раком, мають суттєві відмінності у проведенні, показниках ефективності та онкологічних ризиках (табл. 2). Доцільно розглянути кожну методику з урахуванням гонадотоксичності терапії, клінічного статусу та репродуктивних планів пацієнтки. Варто пам'ятати, що лікування онкологічної патології може спричинити не тільки безпліддя, а й передчасну менопаузу та пов'язані з нею довгострокові наслідки.

У дітей з онкологічною патологією клініцисти повинні розглядати встановлені методи ЗФ (наприклад, кріоконсервацію сперми або ооцитів), у яких почалося статеве дозрівання, за згодою пацієнта, батьків чи опікуна. Для дітей препубертатного віку єдиними варіантами ЗФ є кріоконсервація оваріальної та тестикулярної тканини, остання з яких нині досліджується (якість доказів: помірна; сила рекомендації: сильна).

Дорослим пацієнтам з онкологічними захворюваннями слід надати інформацію щодо вибіркової тактики ЗФ, ризиків відсутності дітей та інших способів створення сім'ї, включно з донорством ооцитів і ембріонів, сурогатним материнством та усиновленням.

Висновки

Клініцисти повинні враховувати безпліддя як потенційний ризик терапії раку. Обговорення питань порушення репродуктивної функції має відбуватися якнайшвидше після постановки діагнозу раку і може тривати одночасно з визначенням стадії захворювання та складанням плану лікування. Сучасні методи ЗФ дозволяють обрати найбільш доцільний варіант у кожному конкретному випадку із залученням мультидисциплінарної команди. Ефективна, своєчасна та регулярна комунікація між лікарями і пацієнтами має важливе значення для надання скоординованої, всебічної допомоги хворим на рак та забезпечує ЗФ відповідно до репродуктивних планів у майбутньому.

Підготувала Катерина Пашинська

Реферативний огляд за матеріалами: Su H.I., Lacchetti C., Letourneau J., Partridge A.H., Qamar R., Quinn G.P., Reinecke J., Smith J.F., Tesch M., Wallace W.H., Wang E.T., Loren A.W. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2025 Apr 20;43(12):1488-1515. doi: 10.1200/JCO-24-02782. Epub 2025 Mar 19. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Apr 16: JCO2500662. doi: 10.1200/JCO-25-00662.

НОВИНИ МОЗ



Реалізація проєкту капітального ремонту НДСЛ «Охматдит»: координаційно-організаційні аспекти



Проект реалізує консорціум організацій: підрядні роботи виконує ТОВ «Ріола-Модуль ЛТД», інжиніринговий супровід забезпечує міжнародна компанія Eptisa Servicios de Ingeniería, технічний контроль здійснює «Академ Буд», авторський нагляд – інжинірингова компанія «Аркон». Фінансування проєкту та інженерного супроводу здійснюється коштом благодійного фонду.

Реалізація проєкту передбачає поетапне виконання робіт: відновлення фасадних конструкцій із подальшим монтажем віконних систем (липень 2025 р.), реконструкцію внутрішніх приміщень із пріоритетним відновленням відділення дитячої онкогематології та трансплантації кісткового мозку. Ремонтні роботи включають комплексне відновлення будівельних конструкцій, інженерних систем (опалення, вентиляція, водопостачання, електропостачання), спеціалізованих медичних систем та благоустрою прилеглої території.

Функціональне призначення приміщень залишається незмінним, медична допомога надається безперервно: у закладі щоденно отримують лікування понад 500 пацієнтів, виконується понад 40 хірургічних втручань. З часу ракетної атаки у липні 2024 року медичну допомогу отримали близько 5 тис. дітей, проведено понад 3 тис. операцій.



Аналіз стану медичної інфраструктури в умовах воєнних дій

За період повномасштабної війни (понад три роки) зафіксовано систематичні обстріли медичної інфраструктури України. Станом на початок червня 2025 року підтверджено пошкодження або руйнування 2354 об'єктів у складі 769 медичних закладів. Інформація щодо стану медичних закладів на тимчасово окупованих територіях наразі недоступна.

Статистика відновлення медичних об'єктів: повністю відновлено 653 об'єкти, частково – 315. До категорії відновлених увійшли медичні заклади на деокупованих територіях, а також об'єкти з незначними пошкодженнями (порушення скління, фасадних конструкцій, покрівельних систем).

Функціональний аналіз пошкоджених об'єктів засвідчує, що медична діяльність не припиняється на більшості з них: понад 1400 закладів функціонують у повному обсязі або частково, частина евакуйовані до альтернативних приміщень.

МОЗ України у співпраці з міжнародними партнерами продовжує реалізацію Програми відновлення медичної інфраструктури з метою забезпечення доступу до якісної медичної допомоги для всіх громадян в умовах воєнного стану.

Стратегічні підходи до фінансування модернізації госпітальної мережі

У межах Національного форуму «Модернізація госпітальної мережі в Україні» пройшли панельні дискусії з питань фінансування відновлення системи охорони здоров'я та залучення капітальних інвестицій для модернізації медичних закладів.

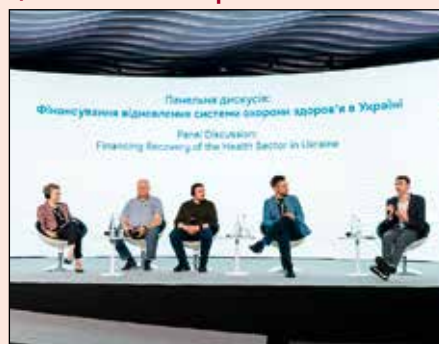
У заході взяли участь представники профільних міністерств (МОЗ, Мінрегіон, Мінфін), обласних військових адміністрацій, аналітичних центрів, міжнародного бізнесу і фінансових організацій. Заступник міністра охорони здоров'я Едем Адаманов наголосив на необхідності забезпечення спроможності територіальних громад для реалізації проєктів відновлення.

Ключовим елементом обговорення стало впровадження реформи управління публічними інвестиціями із цифровою основою у вигляді екосистеми DREAM. Реформа встановлює прозорі та підзвітні механізми розподілу фінансування, спрямовуючи кошти виключно на ініціативи, що відповідають стратегічним цілям розвитку держави, регіонів і громад.

Представники обласних військових адміністрацій презентували досвід реалізації інфраструктурних проєктів через механізм публічно-приватного партнерства. Зокрема, на базі Рівненського обласного госпіталю ветеранів війни в Клевани створено модульний комплекс для реабілітації військовослужбовців та триває будівництво сучасного медичного корпусу.

Захід було організовано за ініціативи МОЗ України та Представництва Світового банку в Україні за підтримки Посольства Швейцарії.

За матеріалами moz.gov.ua





Елефтерія Акцепт

РОЖЕВА КАПСУЛА ДЛЯ БАЛАНСУ, КОЛИ ПРИЙМАЄШ КОК!

СПЕЦІАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ НАТУРАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ

(розробка Alpen Pharma AG Швейцарія),
для підтримки:

- ФІЗІОЛОГІЧНОГО
- ПСИХОЕМОЦІЙНОГО
- ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ
- СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ



- ЗРУЧНО ПРИЙМАТИ 1 р/д
- БЕЗ ГЛЮТЕНУ, ЛАКТОЗИ
- ВЕГЕТАРІАНСЬКА КАПСУЛА

Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням ознайомтеся з листком-вкладишем. Зберігати у недоступному для дітей місці. Має застереження. Дієтичні добавки не замінюють різноманітне і збалансоване харчування, яке є дуже важливим разом зі здоровим способом життя. Елефтерія Акцепт, 30 твердих вегетаріанських капсул, по 15 капсул у блистері, 2 блистери у картонній коробці. Рекомендовано дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу незалежно від приймання їжі. За потреби добову дозу можна збільшити до 2 капсул на добу. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Звіт № 3/28-A-550-24 від 25.06.2025 р. Країна виробництва: Польща. Вироблено для: «Альпен Фарма АГ», Берн, Швейцарія. Імпортер: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Україна, 04075; тел. (044) 401-81-03.



Персоналізований підхід до мінімізації побічних ефектів КОК: роль фітонутрицевтиків

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) залишаються одним із найпопулярніших засобів контрацепції, проте їх тривалий прийом часто супроводжується розвитком побічних ефектів, що значно впливають на якість життя жінок. Сучасні підходи до корекції цих станів переважно базуються на симптоматичній терапії синтетичними препаратами, що може призводити до поліпрагмазії та додаткових ускладнень. У статті представлено інноваційний персоналізований підхід до мінімізації побічних ефектів КОК за допомогою фітонутрицевтика – дієтичної добавки Елефтерія Акцепт. Ця мультикомпонентна фітокомпозиція швейцарської розробки поєднує екстракти пасифлори, імбиру, морських водоростей та діосмін із гесперидином, що надає підтримку фізіологічного, психоемоційного, гормонального балансу та системи гемостазу, а отже, може сприяти попередженню розвитку побічних ефектів при прийомі, зокрема, КОК [3].

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, фітонутрицевтики, Елефтерія Акцепт, пасифлора, імбир, бура водорість *Fucus vesiculosus*, діосмін, гесперидин.

Сьогодні КОК широко використовуються жінками репродуктивного віку як ефективний метод контрацепції. Приблизно 25% жінок віком від 15 до 44 років, які в даний час застосовують контрацептиви, вважають прийом таблеток методом вибору [1]. Незважаючи на високу ефективність (99% при правильному застосуванні) та поширеність КОК, їх тривалий прийом може супроводжуватися розвитком різноманітних побічних ефектів, що впливає на якість життя пацієнток. Найбільш поширеним побічним ефектом комбінованих оральних протизаплідних таблеток є тромбози. Жінки також скаржаться на нудоту, головний біль, спазми в животі, болючість грудей, збільшення виділень із піхви, зниження лібідіо [1]. Крім того, дослідження показали, що дефіцити ключових поживних речовин стосуються фолієвої кислоти, вітамінів B₂, B₆, B₁₂, C та E, а також мінералів магнію, селену та цинку [2]. Наведені дані дають підстави вважати, що дієтичні добавки із вмістом специфічних мікронутрієнтів, дефіцит яких виникає під час лікування КОК, можуть виявляти корисні ефекти.

КОК і венозні ризики: що варто знати?

Поява венозної сітки (телеангіектазії) спостерігається у 35-45% жінок, які довгостроково приймають КОК (Stolz E. et al., 2019).

Симптоми хронічної венозної недостатності (ХВН), такі як набряки, важкість у ногах, нічні судороги, відзначаються до 25% жінок, які використовують КОК (Hobl et al., 2018).

Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ):

- у середньому у 3-5 разів вищий при використанні КОК, особливо з дроспіреноном чи гестоденом (Lidegaard et al., 2012);
- згідно з оглядом у *GREM Journal* (2024), абсолютний ризик ВТЕ у жінок, які використовують КОК, становить 5-12 випадків на 10 000 жінок на рік, залежно від поєднання гормонів, при комбінації етинілестрадіолу із прогестинами 3-4-го покоління цей показник сягає 9-12/10 000;
- в іншому огляді Австралійської адміністрації лікарських засобів (TGA, 2016) наводяться подібні дані: 6-12 випадків на 10 000 жінок на рік при використанні препаратів, що містять етоногестрел або норелгестромін.

Ймовірність ВТЕ підвищується у жінок, які мають інші фактори ризику утворення тромбів, включаючи:

- вік >35 років;
- тютюнопаління;
- індекс маси тіла >30 кг/м²;
- спадкова або набута схильність до тромбоутворення, включаючи резистентність до активованого протеїну С (APC) (наприклад, фактор V Лейдена);
- особистий та сімейний анамнез захворювань з утворенням тромбів;
- малорухливий спосіб життя.

У цьому контексті все більшої актуальності набуває розробка комплексних фітотерапевтичних рішень, здатних позитивно впливати на гормональний дисбаланс та зменшувати прояви небажаних ефектів КОК. Елефтерія Акцепт є інноваційною фітокомпозицією, розробленою швейцарською компанією Alpen Pharma AG, яка поєднує у своєму складі екстракти пасифлори (*Passiflora incarnata* L., 100 мг), імбиру (*Zingiber officinale* Roscoe, 50 мг), морських водоростей (*Fucus vesiculosus* L., 50 мг) та діосмін із гесперидином (80 мг) для комплексної підтримки жіночого здоров'я на фоні прийому КОК, а саме для підтримки фізіологічного, психоемоційного, гормонального балансу та системи гемостазу [3].

Фітотерапевтичні підходи до корекції побічних ефектів КОК

Розглянемо, які доведені ефекти та компоненти складових спонукали до розробки вищезазначеної комбінації.

Екстракт пасифлори: нейропротективна та анксиолітична дія

Passiflora incarnata L. важлива у фітотерапії для лікування тривожності або нервозності, генералізованого тривожного розладу, симптомів опіятної абстиненції, безсоння, невралгії, судом, спазматичної астми, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, тахікардії, порушень серцевого ритму, гіпертензії, сексуальної дисфункції та менопаузи [4]. Механізм дії пасифлори пов'язаний із впливом на ГАМК-ергічну систему (забезпечує функцію гамма-аміномасляної кислоти [ГАМК], основного гальмівного нейромедіатора центральної нервової системи). Незважаючи на прогалини в розумінні нейрофізіологічних процесів, усе більше визнається, що дисфункція ГАМК-ергічної системи зумовлює різні нейропсихіатричні стани, включаючи тривожні та депресивні розлади [4].

Нещодавні клінічні дослідження демонструють позитивні ефекти пасифлори. У рандомізованому подвійному сліпому

плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти зі стресом та безсонням (n=65) були рандомізовані у дві групи: 32 особи – у групу прийому екстракту *Passiflora incarnata* L. і 33 – у групу плацебо. Порівняння між групами виявило статистично значущу ліквідацію стрес-асоційованих симптомів у групі *Passiflora incarnata* L. порівняно з групою плацебо на 30-й день [5].

Порівняльне дослідження екстрактів звіробоя (*Hypericum perforatum*) та *Passiflora incarnata* L. щодо їх впливу на симптоми менопаузи у двох групах жінок (n=59) упродовж трьох фаз лікування продемонструвало позитивні результати [6]. Випробування показують, що *Passiflora incarnata* може сприяти зменшенню тривожності та покращенню сну. Цей фітокомпонент також може мати інші переваги, включаючи усунення симптомів менопаузи та епілепсії [7].

Екстракт імбиру: гастропротективні та протизапальні властивості

Огляд 60 відповідних статей показав, що імбир ефективніший за плацебо у зменшенні болю, при цьому не було виявлено значущої різниці між імбиром та нестероїдними протизапальними препаратами [8]. Більшість досліджень показали, що ефекти перорального імбиру в лікуванні первинної дисменореї більші, ніж інших лікарських рослин. Більшість досліджень, які порівнювали вплив перорального імбиру з фізичними вправами та мікронутрієнтами (включаючи вітаміни E, D і сульфат цинку), продемонстрували зіставний або вищий ефект імбиру [8].

Цікаво, що дослідження встановило ефективність імбиру в лікуванні нудоти та блювання. Його учасниці, 65 жінок із нудотою й блюванням під час вагітності в терміні ≤17 тижнів, отримували печиво з 0,5 г імбиру у вигляді дрібного порошку протягом 4 днів [9]. Було показано, що прийом полівітамінів починаючи з моменту зачаття може зменшувати ризик нудоти та блювання у вагітних.

Морські водорості: гормональна модуляція та метаболічні ефекти

Результати невеликого пілотного дослідження свідчать, що прийом дієтичної добавки на основі екстракту бурі водорості фукус пухирчастий (*Fucus vesiculosus* L.) може продовжувати менструальний цикл у діапазоні від 5,5 до 14 днів та чинить антиестрогенні ефекти у пацієнток з ендометріозом у премопаузі [10]. На фоні зазначеного лікування в жінок спостерігалось зниження рівня естрадіолу в крові та зменшення симптомів гіпер- і дисменореї [10]. Показано, що *Fucus vesiculosus* знижує рівень холестерину в плазмі крові: оскільки холестерин є попередником біосинтезу статевих гормонів, зменшення його біодоступності може знижувати рівень естрадіолу в плазмі, що проявляється змінами менструального циклу в жінок до менопаузи [10, 11].

Морські водорості містять високі концентрації йоду – елемента, що підтримує функцію щитоподібної залози, зокрема вироблення гормонів трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4), які допомагають регулювати метаболізм, підтримують правильний ріст і неврологічний розвиток [12]. Результати вказують на те, що рівні ТТГ у сироватці крові були значно знижені (p≤0,05) у всіх досліджуваних групах застосування *Fucus vesiculosus* порівняно з контрольною. Рівні Т3 у сироватці показали значне підвищення (p≤0,01) у досліджуваних групах порівняно з контролем [12].

Діосмін із гесперидином: венотонічна та протизапальна активність

Діосмін найбільш широко використовується для лікування васкулярних розладів, таких як геморої і ХВН. При геморої набряклі вени розташовані поблизу ануса, тоді як ХВН стосується набряклых заблокованих вен на ногах. Дослідження свідчать, що ця сполука може зменшувати запалення у венах і таким чином покращувати кровотік [13]. У контексті прийому КОК діосмін набуває особливого значення, оскільки естрогенвмісні контрацептиви підвищують ризик венозних тромбозів і можуть посилювати прояви венозної недостатності, особливо у жінок зі спадковою схильністю або факторами ризику.

Хронічне захворювання вен (ХЗВ) є поширеним медичним станом, що вражає до 80% загальної популяції. Клінічні прояви можуть варіюватися від легких до більш тяжких ознак і симптомів, що погіршують якість життя пацієнтів. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багаточентровому клінічному дослідженні пацієнти із ХЗВ стадій C2-C4 за класифікацією CEAP були рандомізовані для отримання біодоступного діосміну 450 мг (таблетка) 1 раз/день або плацебо протягом 8 тижнів [14]. Результати дослідження продемонстрували статистично значуще усунення венозних симптомів у групі діосміну порівняно з плацебо, включаючи зменшення болю,

важкості в ногах та набряків. Спостерігалось також покращення показників якості життя хворих, що підтверджує клінічну доцільність застосування діосміну при венозній недостатності.

Результати клінічного дослідження [15] показали значне зниження інтенсивності симптомів ХЗВ (до приблизно 50%) і загальне задоволення пацієнтів при лікуванні діосміном або мікронізованою очищеною флавоноїдною фракцією впродовж 16 місяців без статистично значущих відмінностей між цими двома формами діосміну. Обидва види терапії мали добру переносимість.

Застосування Елефтерія Акцепт при розвитку побічних ефектів КОК

Потенційна користь для здоров'я мультикомпонентної фітокомпозиції Елефтерія Акцепт значною мірою залежить від фенотипу побічних проявів КОК та індивідуальних характеристик пацієнток. Враховуючи гетерогенність побічних ефектів гормональної контрацепції та варіабельність відповіді на застосування фітонутрицевтиків, аналіз конкретних випадків спеціалістами набуває важливого значення для розуміння потенціалу даної комбінації екстрактів пасифлори, імбиру, морських водоростей та діосміну з гесперидином.

Наведені нижче випадки ілюструють диференційований підхід до застосування Елефтерія Акцепт при різних фенотипах побічних ефектів КОК та демонструють можливості персоналізованої фітонутрицевтики в сучасній гінекологічній практиці.

Пацієнтка, 24 років, звернулася зі скаргами на підвищену дратівливість, емоційну лабільність, труднощі із засинанням та періодичний головний біль через 2 міс після початку прийому КОК (етинілестрадіол 0,03 мг + левоноргестрел 0,15 мг). Скомпрометований сімейний анамнез щодо ХВН по жіночій лінії.

Прояви: тривожність у вечірній час (оцінка за шкалою Бека – 18 балів), латентність сну – 45-60 хв, часті нічні пробудження (3-4 рази), пульсуючий головний біль (6-7 балів за візуально-аналоговою шкалою [ВАШ]), зниження концентрації уваги.

Рекомендовано: Елефтерія Акцепт по 1 капсулі вранці протягом 3 міс із рекомендаціями щодо гігієни сну.

Результати. Через 2 тижні: поліпшення сну (латентність – 20-25 хв, пробудження – 1-2 рази), стан тривожності складав 14 балів. Через 1 міс: нормалізувався настрій, головний біль за шкалою ВАШ оцінено у 3-4 бали. Через 3 міс: відмічено нормалізацію емоційного стану (тривожність – 8 балів) та сну (латентність – 10-15 хв). За 3 міс появи венозної сітки на нижніх кінцівках та інших проявів венозної недостатності не спостерігалось.

Пацієнтка, 32 років, приймає КОК (етинілестрадіол 0,035 мг + норгестимат 0,25 мг) 2 роки. Скарги на головний біль, передменструальну дратівливість, ранкові набряки обличчя, зниження лібідіо, періодичну нудоту. На лівому стегні ознаки появи венозної сітки, що спричиняє естетичний дискомфорт.

Прояви: головний біль напруги 1-2 рази/тиждень (4-5 балів за ВАШ), передменструальний синдром за 5-7 днів до кровотечі, ранкові набряки повік, зниження лібідіо (з 8 до 4 балів), нудота при прийомі КОК натщесерце.

Рекомендовано: Елефтерія Акцепт по 1 капсулі під час сніданку протягом 3 міс.

Результати. Через 1 міс: пацієнтка відмітила нормалізацію стану, головний біль мав місце лише один раз на два тижні (2-3 бали за ВАШ), менше турбували передменструальні симптоми. Через 2 міс: зникнення ранкових набряків, відновлення лібідіо (6 балів). Через 3 міс: пацієнтка акцентувала на гарному самопочутті, при огляді збільшення венозної сітки не спостерігалось.

Отже, завдяки своїм властивостям мультикомпонентна фітокомпозиція Елефтерія Акцепт може бути перспективним фітонутрицевтичним рішенням для комплексного управління побічними ефектами КОК. Синергічна дія компонентів фітокомплексу дозволяє позитивно впливати на основні прояви гормонального дисбалансу, включаючи емоційну лабільність, порушення сну, нудоту та венозну сітку. Маючи багатофакторний механізм дії, фітокомплекс може виявляти позитивний вплив на дискомфорт та побічні ефекти, пов'язані з прийомом КОК. Наведені випадки демонструють добру переносимість, стабільну підтримку нормального функціонування органів і систем організму на фоні тривалого застосування Елефтерія Акцепт.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Анна Сочнева**

ПОВНОТА ВІДЧУТТІВ

Для жінок, яким
не показані естрогени.

НЕ МІСТИТЬ
ЕСТРОГЕНІВ



ДЕЗИРЕТТ – контрацепція без естрогенів для жінок у особливих випадках

ЧИСТО ПРОГЕСТИНОВІ КОНТРАЦЕПТИВИ БІЛЬШ ПРИЙНЯТНІ:¹



Для жінок, що палять



Для жінок, які мають
мігрень



Для жінок з артеріальною
гіпертензією



Для жінок ≥ 45 років



Для жінок з ожирінням



Для жінок,
які вигодовують



Для жінок, які мають
естрогензалежні
захворювання
репродуктивної
системи

1. Updated in 2024. This summary sheet only contains a subset of the recommendations from the U.S. MEC. For complete guidance, see: <https://www.cdc.gov/contraception/hcp/usmec/>

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дезиретт (Desirett). Склад: діюча речовина: desogestrel; 1 таблетка містить 0,075 мг дезогестрелу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: пероральна контрацепція. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Активне тромбоемболічне захворювання вен. Тяжкі захворювання печінки (у тому числі в анамнезі). Відомі або підозрювані злоякісні гормонозалежні пухлини. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Алергія на сою. Встановлена або підозрювана вагітність. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід застосовувати в тому порядку, який зазначено на упаковці, щодня. Кожен день необхідно застосовувати по одній таблетці протягом 28 днів. Наступну упаковку починають відразу після використання попередньої упаковки. Побічні реакції. Порушення менструації, акне, зміни настрою, біль у молочних залозах, нудота і збільшення маси тіла. Упаковка. По 28 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери в картонній коробці. Виробник. Лабораторіюс Леон Фарма, С.А. Р.П. UA/15002/01/01 від 9.06 2021.

Інформація в цьому матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкції для медичного застосування. Реклама.

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА», 02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и, тел./факс: (044) 517 75 00.

ZENTIVA

Сучасні підходи до контрацепції у жінок plus size

Ожиріння у жінок репродуктивного віку є значущим фактором ризику щодо порушень фертильності, ускладнень вагітності та зниження ефективності деяких контрацептивів. У таких випадках особливо важливим є індивідуалізований підхід до вибору методу контрацепції. Прогестинові контрацептиви, зокрема дезогестрел (Дезиретт), є безпечними, ефективними та рекомендованими у жінок з ожирінням, супутніми серцево-судинними захворюваннями, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), після баріатричних втручань, а також під час терапії агоністами глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1). У рамках міждисциплінарної конференції «Метаболічний ретрит. Персоналізація менеджменту при СПКЯ, ожирінні, інсулінорезистентності» старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», доктор медичних наук Ольга Олексіївна Єфіменко представила доповідь, присвячену сучасним підходам до вибору контрацепції у жінок із надмірною масою тіла, супутніми захворюваннями та з урахуванням репродуктивних планів.
Ключові слова: контрацепція, фертильність, жінки репродуктивного віку, надмірна маса тіла, ожиріння, синдром полікістозних яєчників, комбіновані гормональні контрацептиви, чисто прогестинові оральні контрацептиви, дезогестрел, Дезиретт.



Станом на 2022 рік кожна восьма людина у світі жила з ожирінням. Понад 2,5 млрд осіб віком від 18 років мали надмірну масу тіла, із них близько 890 млн – ожиріння, що становить 43% дорослого населення (43% чоловіків і 44% жінок). Середній індекс маси тіла (ІМТ) у 2022 році становив 27,6 кг/м², що відповідає категорії надмірної маси тіла за класифікацією ВООЗ. Ці глобальні тенденції набувають особливого значення для населення України в умовах високого психоемоційного навантаження, спричиненого повномасштабною війною. Сьогодні понад 50% жінок репродуктивного віку у світі мають надмірну масу тіла або ожиріння, що становить суттєвий ризик для загального здоров'я та репродуктивного потенціалу населення.

Наслідки надмірної ваги/ожиріння у жінок репродуктивного віку та вибір оптимальної контрацепції

Патолофізіологічні аспекти ожиріння є доволі багатофакторними й прямо або опосередковано впливають на репродуктивну функцію жінки:

- біла жирова тканина виконує важливу роль у метаболічних процесах організму та секреції цитокінів;
- адипокіни асоціюються із субфертильністю через їхній вплив на функціонування клітин репродуктивної системи;
- надмірна кількість жирової тканини у жінок сприяє загостренню СПКЯ;
- зниження рівня адипонектину пов'язане з підвищенням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу та з рецидивною невдачею імплантації;
- зміни у складі фолікулярної рідини, зумовлені ожирінням, можуть негативно впливати на якість ембріонів, спричиняючи їхню фрагментацію, погіршення морфологічної оцінки бластомерів та порушення процесів фолікулогенезу.

Хоча більшість жінок з ожирінням залишаються фертильними, надмірна маса тіла асоціюється з підвищеним ризиком безпліддя, гіперплазії та злоякісних новоутворень ендометрія. У таких пацієнток спостерігається знижена відповідь на оваріальну стимуляцію: менша ефективність клоніфену цитрату, потреба у вищих дозах гонадотропінів і формування меншої кількості фолікулів.

Поширеність ожиріння серед жінок із СПКЯ становить від 14 до 75% залежно від популяції. Зниження ваги на 5-10% достовірно покращує гормональний профіль, сприяє відновленню овуляції та підвищує шанси настання вагітності. Вагітність у жінок з ожирінням пов'язана з підвищеним ризиком гестаційного діабету, гіпертензивних ускладнень (гестаційної гіпертензії, прееклампсії), вад розвитку плода, передчасних пологів, кесаревого розтину, післяпологової кровотечі та венозної тромбоемболії.

Вибір безпечної контрацепції у жінок з ожирінням є критично важливим як для запобігання непланованій вагітності, так і для ефективної прегравідарної підготовки з метою зниження гестаційних ризиків. Згідно з даними Модуля

планування сім'ї Системи спостереження за поведінковими факторами ризику (n=7943 вагітні), жінки з ІМТ ≥30 кг/м² значно рідше користуються контрацепцією порівняно з жінками з ІМТ 18-25 кг/м² (Schraudenbach A., Mcfall S., 2009). Європейське дослідження також показало вищу частоту непланованої вагітності серед жінок з ожирінням, що корелює з нижчим рівнем використання контрацептивних засобів у цій групі (McKeating A., 2015).

Відмова від застосування контрацептивів серед жінок із надмірною вагою часто зумовлена побоюваннями щодо можливого збільшення маси тіла, а також страхом розвитку онкологічних захворювань. Водночас результати численних клінічних досліджень та експериментальних моделей не підтверджують достовірного зв'язку між застосуванням оральних контрацептивів (ОК) та збільшенням маси тіла. Навпаки, у деяких випадках відзначено зменшення ваги та жирової тканини на фоні прийому ОК, що пов'язано зі збільшенням швидкості основного обміну речовин без істотного впливу на відсоток нежирової маси, обсяг споживаної їжі або рівень фізичної активності. У жінок з ожирінням фіксувалося значне зменшення маси тіла, що супроводжувалося зниженням відсотка жирової тканини, рівня глюкози натще та тенденцією до зменшення концентрації лептину в плазмі крові. Після припинення прийому ОК швидкість метаболізму та маса тіла поверталися до вихідних значень (Curtis V., 1996).

Аналіз рандомізованих клінічних досліджень за участю 21 959 жінок, які приймали комбіновані гормональні контрацептиви (КГК), не виявив достовірного зв'язку між використанням сучасних низькодозованих естроген-гестагенних препаратів та збільшенням маси тіла (Gallo M.F., 2014). Затримка рідини, що може виникати на фоні прийому КГК, має дозозалежний характер і зумовлена переважно естрогенним компонентом. Зменшення цього ефекту досягається шляхом призначення препаратів із мінімальною ефективною дозою естрогену – 15-20 мкг/добу.

Грудна залоза є органом-мішенню для дії як ендогенних, так і екзогенних стероїдних гормонів, зокрема тих, що входять до складу ОК. Попри поширені побоювання, епідеміологічні дані свідчать про низький внесок ОК у ризик розвитку раку грудної залози (РГЗ). Таким чином, ризик РГЗ у жінок з ожирінням є вищим у 8 разів порівняно з жінками, які використовують ОК, що вказує на необхідність об'єктивного підходу до оцінки ризиків.

Критерії прийнятності використання контрацептивів при ожирінні

Відповідно до рекомендацій Факультету сексуального та репродуктивного здоров'я (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, FSRH), вибір методу контрацепції має враховувати індивідуальні особливості жінки, зокрема її масу тіла та ІМТ:

- внутрішньоматкова контрацепція є високоефективним методом запобігання

вагітності. Дані досліджень свідчать, що її ефективність не залежить від маси тіла або ІМТ жінки;

- у більшості досліджень не виявлено залежності ефективності КГК від маси тіла або ІМТ;
- обмежені дані вказують на можливе зниження ефективності контрацептивного пластиру у жінок із масою тіла >90 кг;
- прийнятності застосування КОК присвоєно: – категорія 2 (переваги переважають потенційні ризики) у жінок з ІМТ 30-34 кг/м²; – категорія 3 (ризик, як правило, перевищує переваги) у жінок з ІМТ ≥35 кг/м².

У пацієнток із СПКЯ відзначається підвищений ризик метаболічних порушень: 40-85% із них мають надмірну вагу або ожиріння. ОК є терапією першої лінії, проте при їх призначенні необхідно враховувати супутнє ожиріння.

Низькодозові форми етинілестрадіолу є безпечнішими й не поступаються за ефективністю високодозовим. Прогестинові контрацептиви мають мінімальний метаболічний вплив і рекомендовані пацієнткам з ожирінням та підвищеним серцево-судинним ризиком.

Неоральні засоби (трансдермальні пластирі, вагінальні кільця) є альтернативою для жінок, які не бажають приймати КГК щоденно, однак можуть мати обмежену ефективність за відсутності антиандрогенного ефекту, особливо при гіперандрогенізмі.

Ризики використання КГК у жінок із надмірною вагою та ожирінням

Жінок з ожирінням слід поінформувати про можливі ризики, а саме:

- ризик тромбозу зростає зі збільшенням ІМТ;
- поточне застосування КГК пов'язане з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії;
- поточний прийом КГК корелює з незначним підвищенням ризику інфаркту міокарда та ішемічного інсульту;
- при ІМТ ≥35 кг/м² ризики, пов'язані з використанням КГК, зазвичай переважають користь.

Прогестинові контрацептиви у жінок з ожирінням: епідеміологія та рекомендації

Зростання поширеності ожиріння серед жінок репродуктивного віку сприяло активнішому призначенню прогестинових контрацептивів. У 2000-2018 роках частота використання внутрішньоматкових систем із прогестином зросла з 4,2 до 6,5%, а застосування чисто прогестинових оральних контрацептивів (ЧПОК) – із 4,3 до 10,8%.

Ожиріння не є протипоказанням до використання ЧПОК. Навіть у жінок із супутнім серцево-судинним ризиком переваги використання ЧПОК зазвичай перевищують потенційну загрозу.

Згідно з рекомендаціями FSRH, застосування ЧПОК має враховувати наступні особливості:

- ефективні незалежно від маси тіла або ІМТ;
- безпечні у жінок із надмірною масою тіла або ожирінням;

- не підвищують ризик венозної тромбоемболії, інсульту, інфаркту міокарда і не впливають на мінеральну щільність кісткової тканини;
- можуть призначатися жінкам віком ≥50 років;
- сумісні з циклічною менопаузальною гормональною терапією, проте не рекомендовані для захисту ендометрія як її складова.

Критерії прийнятності для використання ЧПОК представлені в таблиці. Згідно з цими даними, ані вік >45 років, ані ІМТ >30 кг/м² та наявність мігрені (без аури/з аурою) не є протипоказаннями до призначення ЧПОК.

ЧПОК на основі дезогестрелу Дезиретт (виробництво компанії Zentiva) є препаратом вибору у жінок з ожирінням і супутніми захворюваннями. Згідно з критеріями прийнятності, його застосування показане незалежно від віку, ІМТ та наявності мігрені – як з аурою, так і без неї. Препарат добре переноситься пацієнтками, які мають непереносимість КГК, зокрема через головний біль або інші побічні ефекти. Дезогестрел є безпечною альтернативою у жінок, яким протипоказані естроген-вмісні засоби. Окрім контрацептивної дії дезогестрел сприяє нормалізації менструальної кровотечі та зумовлює псевдодецидуалізацію ендометрія, що має терапевтичне значення при анормальних маткових кровотечах та овуляторній дисфункції, особливо у пацієнток з ожирінням.

Клінічні переваги дезогестрелу (Дезиретт) відзначено у таких категоріях пацієнток:

- зі статусом курця;
- з артеріальною гіпертензією;
- з ожирінням;
- з мігренню;
- віком ≥45 років;
- у період лактації;
- з естроген-залежними захворюваннями репродуктивної системи.

Баріатрична хірургія та контрацепція

- Після баріатричних втручань, особливо у період швидкої втрати маси тіла та можливих шлунково-кишкових розладів, зростає ризик незапланованої вагітності та її ускладнень.
- ОК зберігають ефективність у пацієнток після регульованого бандажування шлунка або рукавної гастректомії за відсутності блювання чи діареї.
- У разі біліопанкреатичного відведення, коли ймовірна мальабсорбція, ефективність ОК може знижуватися. У таких випадках доцільно застосовувати неоральні методи контрацепції.

Агоністи GLP-1 та контрацепція

Агоністи GLP-1 – ліраглутид (саксенда), семаглутид (оземпік) та тирзепатид (мунджаро) застосовуються при ЦД 2 типу та ожирінні (ІМТ ≥30 кг/м²). Механізм їх дії включає уповільнення спорожнення шлунка, посилення відчуття насичення, пригнічення глюконеогенезу та секреції глюкагону. Існує занепокоєння щодо можливого зниження абсорбції ОК на фоні терапії агоністами GLP-1.

Метааналізи продемонстрували, що ці препарати можуть покращувати фертильність у жінок із СПКЯ, що зумовлює необхідність надійної контрацепції у пацієнток без репродуктивних планів. Систематичні огляди не виявили змін у біодоступності ОК під впливом агоністів GLP-1, проте тирзепатид, через подвійний механізм дії, може впливати на метаболізм ОК інакше. У зв'язку з цим рекомендовано використовувати неоральні методи або додаткову контрацепцію протягом перших 4 тижнів лікування тирзепатидом.

Отже, ожиріння у жінок репродуктивного віку асоціюється з порушеннями фертильності, підвищеним ризиком ускладнень вагітності та зниженням ефективності окремих методів контрацепції. Прогестинові контрацептиви, зокрема ЧПОК на основі дезогестрелу (Дезиретт), демонструють високу безпеку та ефективність у пацієнток із надмірною масою тіла, супутніми захворюваннями, після баріатричних операцій та на фоні терапії агоністами GLP-1.

Підготувала **Романа Бота**



Менеджмент вагінальної інтраепітеліальної неоплазії



Рекомендації Європейського товариства онкогінекологів (ESGO)/
Міжнародного товариства з вивчення вульвовагінальних захворювань (ISSVD)/
Європейської колегії з вивчення захворювань вульви (ECSVD)/
Європейської федерації кольпоскопії (EFC) 2023 року



Вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VaIN) є складним для діагностики та менеджменту станом, який має високий потенціал для розвитку інвазивної карциноми. Цей стан є рідкісним, однак деякі пацієнтки схильні до підвищеного ризику його виникнення, тому знання про епідеміологію, етіологію, клінічні прояви, діагностику, а також лікування дають можливість запобігти цій патології. Частота VaIN становить 0,2-2,0 на 100 тис. жінок на рік. Рівень захворюваності на VaIN тяжкого ступеня зростає з віком, до 70-79 років (1,5 на 100 тис. жінок на рік), після чого дещо знижується.
Ключові слова: вагінальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня, цервікальна патологія, вагінальний рак.

Етіологія

У переважній більшості випадків VaIN пов'язана з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ). VaIN легкого ступеня асоціюється з інфікуванням ВПЛ усіх генотипів, у той час як тяжка VaIN викликається генотипами високого онкогенного ризику (ВПЛ 16, 33, 45 типів). За наявності таких факторів ризику персистенції ВПЛ, як куріння, імуносупресія, інфікування вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження шийки матки високого ступеня (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) в анамнезі, жінки мають більший ризик передпухлинних уражень піхви, періанальної та анальної ділянок. Факторами ризику також можуть бути опромінення органів малого таза при інших злоякісних пухлинах, таких як рак шийки матки та ендометрія. Водночас не виявлено генетичних мутацій, пов'язаних зі спадковими формами вагінального раку.

Важливу роль у визначенні вродженої імунної відповіді пацієнтки й сприйнятливості до інфекцій, включаючи ВПЛ, відіграє стабільність та склад вагінального мікробіому. Зменшення кількості лактобацил асоціюється з персистенцією ВПЛ та тяжкістю ураження. Потенційний вплив мікробіому вагіни, пов'язаний зі зміною вагінального рН, продукцією бактеріоцину, порушеннями слизової оболонки та цілісності епітелію, оксидативним стресом, а також впливом на клітинні мішені, такі як p53, pRB і сурвівін, є синергічним із впливом ВПЛ.

Термінологія та класифікація

Термінологія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2020) передракових уражень піхви аналогічна такій передракових уражень інших органів жіночої статевий системи. Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження низького ступеня (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) включає інфікування ВПЛ та VaIN 1 ступеня, натомість як HSIL — VaIN 2-3. Невелика частка інвазивних плоскоклітинних карцином шийки матки та піхви розвивається без інфікування ВПЛ.

Хоча проведення кольпоскопії є первинним етапом діагностики VaIN, уперше термінологію для піхви було опубліковано Міжнародною федерацією цервікальної патології та кольпоскопії (IFCPC, 2011) (таблиця). Ця класифікація забезпечує стандартизоване розпізнавання та інтерпретацію знахідок під час кольпоскопії. Для підвищеної надійності пребіопсійної кольпоскопічної діагностики деякі дослідники пропонують додати до аномальних кольпоскопічних знахідок категорію мікропапілярного малюнку та негативну пробу Шиллера. Курс місцевої терапії естрогенами у жінок у менопаузі також може сприяти певним труднощам у диференціації доброякісних атрофічних змін і справжніх неопластичних процесів. Порівнюючи кольпоскопічні знахідки при VaIN та, відповідно, дані гістопатологічного дослідження, можна відзначити отримання гірших результатів при проведенні останнього.

Діагностика

VaIN є недостатньо діагностованим захворюванням. Через відсутність симптомів його частіше виявляють після позитивного цитологічного дослідження шийки матки та/або тесту на ВПЛ за відсутності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) під час кольпоскопії та/або біопсії або під час спостереження за пацієнтками, які раніше лікувалися від захворювання шийки матки.

- До групи підвищеного ризику розвитку VaIN належать жінки:
- із раком шийки матки або цервікальним HSIL в анамнезі;
 - яким було проведено гістеректомію з приводу HSIL шийки матки;
 - які отримували опромінення з приводу раку статевих органів;
 - із пригніченим імунітетом;
 - у постменопаузі;
 - які зазнали впливу діетилстильбестролу.

Більшість вагінальних уражень діагностуються при отриманні патологічного результату скринінгового тесту шийки матки. Осіб із позитивним результатом цитології за відсутності патології шийки матки необхідно обстежити на наявність патологічних змін піхви. Чутливість цитологічного методу становить 67,5-76,2%, і він є надійнішим за кольпоскопію для виявлення вагінальних уражень. У поєднанні з тестами на ВПЛ точність цитологічного дослідження можна підвищити до 95%. Часто під час візуального огляду в піхві не спостерігається серйозних уражень, які можна було б ідентифікувати. Тому обстеження піхви за допомогою кольпоскопа є обов'язковим. Воно вимагає не тільки звичайного нанесення 5% розчину оцтової кислоти, а й повної візуалізації вагінальних стінок і складок.

Кольпоскопічна оцінка піхви ускладнюється кількома факторами:

- велике поле для дослідження;
- складність візуалізації більшості змін під прямим кутом;
- зміни при кольпоскопії піхви можуть бути менш специфічними, ніж у шийці матки;
- після гістеректомії уражені ділянки можуть бути невидимими в межах культі шийки матки;
- передінвазивне захворювання часто є мультифокальним;
- важливо диференціювати LSIL від передракових станів (HSIL), щоб уникнути надмірного лікування.

При виконанні проби Шиллера під час кольпоскопії піхви лише в деяких випадках йоднегативний епітелій може свідчити про VaIN. У пацієнок у постменопаузі з вираженою атрофією вагінальної слизової оболонки інтерпретація цієї проби теж може бути складною. Рекомендовано місцеве застосування естрогенів протягом 3-4 тижнів перед обстеженням.

Гістологічне дослідження зразків, отриманих за допомогою біопсії, є золотим стандартом діагностики.

Для визначення методів лікування використовується класифікація ВООЗ 2020 року.

Лікування

Немає одностайної згоди щодо того, який метод лікування VaIN є найкращим. Воно має бути індивідуалізованим, враховуючи особливості кожної пацієнтки, тяжкість захворювання та попередні терапевтичні процедури. Вибір лікувальних заходів залежить від багатьох факторів:

- вік, паритет, імунний статус, сексуальна активність пацієнтки;
- тип ураження (тяжкість і локалізація ураження, ступінь і мультицентричність захворювання);
- попереднє лікування (лікування VaIN, гістеректомія з приводу HSIL шийки матки, опромінення).

Ураження піхви низького ступеня (ВПЛ-зміни/VaIN 1; вагінальне LSIL) вважаються ознаками ВПЛ-інфекції з низьким ризиком прогресування та високим потенціалом спонтанного регресування. Ураження піхви високого ступеня (VaIN 2-3; вагінальне HSIL) мають передраковий потенціал і потребують лікування.

Існує широкий спектр методів лікування VaIN. Традиційні методи, такі як вагінектомія та радіотерапія, сьогодні використовуються лише в дуже рідкісних випадках при значній зоні ураження або стійкості до інших методів лікування. Обидва види терапії спричиняють численні ускладнення, які серйозно погіршують якість життя. Більш консервативні варіанти лікування, такі як місцеве висічення, лазерна абляція та медикаментозна терапія місцевими препаратами, є методами першої лінії, особливо в молодих пацієнок та у разі мультифокальності захворювання. Консервативне лікування спрямоване на збереження функціональної й анатомічної структури, еластичності та місткості піхви. Кожен метод лікування має переваги та недоліки, які слід обговорювати з пацієнткою.

Хірургічні втручання

Хірургічні методи лікування VaIN поділяють на ексцизійні та абляційні. Для ексцизії зазвичай використовують холодний ніж, вуглекислотний (CO₂) лазер, кавітаційну ультразвукову хірургічну аспірацію та електрохірургічну петльову ексцизію, тоді як вапоризація CO₂-лазером, фотодинамічна терапія та електрокоагуляція (діатермокоагуляція) мають абляційний ефект.

Ексцизійним методом віддають перевагу, оскільки вони дають можливість отримати зразок для гістопатологічного дослідження й дозволяють діагностувати інвазивний рак. Широке локальне висічення асоціюється з найменшим ризиком рецидиву, але воно обмежене в застосуванні, оскільки VaIN часто є мультифокальною. Відсоток успіху коливається від 66 до 81%. При повному видаленні слизової оболонки верхньої частини піхви спостерігають ускладнення, такі як кровотеча або інфекція, які виникають у 4% пацієнок; також ця процедура може призвести до вкорочення або стенозу піхви. CO₂-лазерна терапія використовується як для місцевого висічення тканин, так і для абляції. Цей метод дає кращі результати при лікуванні мультифокального захворювання з меншою кількістю ускладнень, наприклад болю і кровотечі.

Лазерне висічення зазвичай поєднується з іншими методами лікування VaIN і вимагає певного досвіду лікаря. Часткова верхня вагінектомія вважається лікуванням вибору при VaIN 3 ступеня в апікальній частині або в ділянці рубця піхви. У випадках мультифокальних уражень або уражень нижньої третини піхви верхню вагінектомію можна поєднувати з лазерною вапоризацією. Тотальна вагінектомія не є рекомендованою процедурою, оскільки унеможлиблює статевий акт, а отже, має виконуватися у виняткових випадках при значному поширенні уражень.

Кавітаційна ультразвукова хірургічна аспірація (CUSA) є безпечним і результативним варіантом для VaIN, ефективність якої подібна до класичної хірургії. Ультразвукова хірургія дозволяє точно видалити епідермальні або слизові ураження без термічного чи механічного ушкодження прилеглих структур. Ця малоінвазивна процедура передбачає загальну або спінальну анестезію. При цьому CUSA потребує дорогого обладнання, обізнаності й недоступна у більшості випадків.

Таблиця. Клінічна/кольпоскопічна термінологія для піхви (IFCPC, 2011)		
Загальна оцінка	Адекватна/неадекватна картина із зазначенням причин (запалення, кровотечі, рубцеві зміни) Зона трансформації	
Нормальні кольпоскопічні знахідки	Багатшаровий плоский епітелій: зрілий, атрофічний	
Аномальні кольпоскопічні знахідки	Загальні принципи	Поширення: верхня 1/3 піхви, нижні 2/3 піхви, передня, задня, бічні стінки (права або ліва)
	Ступінь 1 (слабовиражені ознаки)	Тонкий оцтово-білий епітелій, ніжна пунктація, ніжна мозаїка
	Ступінь 2 (виражені ознаки)	Щільний оцтово-білий епітелій, груба пунктація, груба мозаїка
	Підозра на інвазію	Атипові судини, додаткові ознаки: ламкі судини, нерівна поверхня, екзофітне ураження, некроз, виразка (некротична), пухлина/велике новоутворення
	Неспецифічні ознаки	Фарбування розчином Люголя циліндричного епітелію (аденоз) (проба Шиллера): йоднегативна/йодпозитивна, лейкоплакія
Інші знахідки	Ерозія (травматична), кондилома, поліп, кіста, ендометріоз, запалення, стеноз піхви, зона вродженої трансформації	

Процедура петльової електрохірургічної ексцизії не є методом вибору при вагінальних ураженнях через складність контролю глибини висічення. Глибокий некроз — це одне із можливих пізніх її ускладнень.

Основним недоліком використання абляційних методів для лікування VaIN є ризик пропустити інвазивний рак, оскільки відсутня можливість отримати зразки тканин для гістопатологічного дослідження. Прихований інвазивний рак був зареєстрований у 2,6–30,0% жінок. Особливої уваги потребують пацієнтки з попередньою гістеректомією при цервікальному HSIL. У цих випадках приховане залишкове ураження (VaIN або прихований рак) неможливо усунути місцевим абляційним лікуванням. Із цієї причини абляційні методи не слід проводити, якщо всю ділянку аномального епітелію не можна візуалізувати або якщо є будь-яка підозра на інвазію за результатами кольпоскопічної оцінки. Перед абляцією рекомендовано провести кілька біопсій, щоб виключити інвазію. При використанні абляційних методів слід намагатися досягти достатньої глибини руйнування, щоб охопити епітелій, уражений VaIN, оскільки це має значення для результатів лікування. При дослідженні глибини залученого і не залученого у патологічний процес епітелію у 246 пацієнток із VaIN встановлено, що товщина ураження була загалом <1 мм у жінок будь-якого віку, за винятком рідкісних випадків уражень із папілярною гіперплазією. Середня товщина залученого епітелію становила 0,4 мм і не відрізнялася залежно від ступеня VaIN.

Вапоризацію CO₂-лазером можна проводити під місцевою анестезією. Деструкція епітелію на глибину 1,0–1,5 мм, включаючи зону термічного некрозу, виявляється достатньою для руйнування епітелію, що містить плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження, без ушкодження прилеглих структур. До недоліків лазерної вапоризації належать нездатність дістатися до прихованого епітелію вагінального кукси та технічні труднощі в застосуванні лазера до видозміненого простору всередині вагінальних складок. Крім того, важливі високовартісне обладнання, технічна підтримка та хірургічний досвід, які є не в усіх центрах.

Фотодинамічна терапія — аблятивний високоселективний та ефективний метод лікування інтраепітеліальних захворювань та уражень ВПЛ нижніх відділів статевих органів. Поєднує в собі медикаментозний і фізичний підхід, в основі якого лежить фотосенсибілізація. Фотосенсибілізатор (5-амінолевулінова кислота — ALA) вибірково поглинається аномальними клітинами й може бути активований світлом при певній довжині хвилі з утворенням синглетного кисню, який руйнує клітини-мішені. При застосуванні цього методу було зареєстровано лише легкі місцеві побічні реакції: відчуття печіння, біль, легкий дискомфорт унизу живота та посилення вагінальних виділень, які були допустимими й зникали через 3–5 днів після лікування. Наприкінці спостереження відзначали такі результати: збереження анатомічної структури та функції шийки матки й піхви у всіх пацієнток.

Електрокоагуляція також застосовується в терапії VaIN. Діатермокоагуляція дозволяє досягати та контролювати бажану глибину абляції в 1,5 мм, однак вона менш точна, ніж лазерна терапія. Ретроспективне дослідження 184 пацієнток із VaIN, у яких основним лікуванням була електрокоагуляція з вогнищевою резекцією, показало первинну ремісію у 87,62% осіб. Процедура була безпечною, з незначною кількістю ускладнень (дискомфорт).

Плазмова енергетична абляція — це абляційна техніка, яка випаровує тканини, подібно до CO₂-лазерної абляції, із перевагами з точки зору безпеки та необхідності навчання й досвіду. Кінетична й теплова енергія, що генерується цією технологією, може розсікати, випаровувати та коагулювати тканину так само, як CO₂-лазер. На відміну від лазера енергія, що передається при плазмовій абляції, швидко зменшується зі збільшенням відстані наконечника від тканини, що значно знижує ризик опіку та ушкодження сітківки. Плазмова енергетична абляція вважається альтернативою CO₂-лазерній абляції, яка може бути особливо важливою в країнах з обмеженим доступом до останньої. Враховуючи наявні методи лікування, правильний відбір пацієнток, а також навички хірурга мають значний вплив на результат лікування.

Медикаментозна терапія

Лікування з місцевим застосуванням медикаментозних препаратів має перевагу при мультифокальному типі ураження. Однак місцеві вагінальні креми не можуть охопити весь епітелій в ділянці рубця та вагінальних складок. До недоліків також належать обмежений вплив ліків на нижню частину піхви, якщо крем наноситься за допомогою стандартного вагінального аплікатора. Як і у випадку з абляційними методами, перед медикаментозною терапією слід виключити інвазію.

Застосовують вагінальний іміквімод, який є модифікатором імунної відповіді. Іміквімод індукуює цитокіни, які стимулюють активність природних клітин-кілерів, сприяє дозріванню та активації клітин Лангерганса й підвищує

ефективність опосередкованої Т-клітинної відповіді. У більшості випадків персистуючої ВПЛ-інфекції застосування цього препарату сприяє зниженню ступеня VaIN. Результати рандомізованого клінічного дослідження показали, що вагінальний іміквімод був так само ефективним, як і лазерне лікування VaIN. Гістологічне регресування спостерігалось у 80% випадків у групі іміквімоду, у 100% — у групі лазерного лікування та у 67% — у групі вичікувальної тактики.

Застосування 5-фторурацилу (5-FU) є також ефективним, але через місцеві побічні ефекти (виділення з піхви, печіння, біль або виразки) може бути дуже незручним та знижувати комплаєнс. Приблизно 16% пацієнток, які отримували 5-FU, повідомляли про побічну дію (подразнення та диспареунію).

Трихлороцтова кислота, потужний кератолітичний засіб, який чинить терапевтичний вплив на генітальні бородавки, спричинені ВПЛ, сьогодні не використовується для лікування VaIN.

Ефективність інтравагінальної терапії естрогенами як потенційного первинного методу лікування VaIN у дослідженні за участю 83 пацієнток із VaIN 1–3 становила 85,5%. У групі із 40 пацієнток, які отримували лише інтравагінальні естрогени, у 90% осіб спостерігалось регресування або одужання. У той же час у 32 пацієнток, які проходили лікування інтравагінальними естрогенами додатково до одного чи кількох інших методів лікування, спостерігалось регресування або одужання у 81,3% випадків, тоді як у жінок, які проходили лікування без інтравагінальних естрогенів, ураження регресували лише в 71,4% випадків.

Променева терапія

Зовнішня радіотерапія не показана для лікування VaIN. Брахітерапія є хорошим варіантом, однак зазвичай її не пропонують як терапію першої лінії через ризик віддалених ефектів опромінення. Це також ставить під загрозу можливість повторного хірургічного втручання у разі рецидиву та робить кольпоскопічне дослідження надзвичайно складним. Тим не менше брахітерапія може бути ефективною в окремих пацієнток із VaIN 2–3, у яких після медикаментозної терапії або консервативної операції неможливе повне одужання. Для лікування VaIN немає стандартизованих доз, тому пацієнток слід направляти до експертних центрів. Вищі дози можуть спричинити значний вагінальний фіброз і стеноз. Перед застосуванням брахітерапії обов'язково необхідно виключити інвазивну карциному за допомогою повторних біопсій та магнітно-резонансної томографії органів малого таза.

Можливе використання комбінованої терапії для лікування VaIN. Місцева ALA-фотодинамічна терапія в поєднанні з CO₂-лазером виявилася ефективним і безпечним методом лікування вагінального LSIL та ВПЛ-інфекції, що добре переноситься.

Немає єдиної думки щодо оптимального методу лікування VaIN. Є лише кілька рандомізованих клінічних досліджень, які з вищою ймовірністю визначили, котрий із методів лікування є найефективнішим. Тому більшість висновків зроблено на основі окремих серій випадків, у яких використовувалися ті чи інші методи лікування.

Ризик рецидиву після лікування VaIN

Пацієнтки з VaIN мають високий ризик розвитку рецидивів. Це залежить від обраного методу лікування, ступеня і локалізації VaIN, попереднього лікування, віку, імунного статусу, персистенції ВПЛ. Результати різних досліджень свідчать, що загальний рівень одужання при ексцизійній терапії та CO₂-лазерній абляції є однаковим (69%). Менш ефективними виявилися застосування крему 5-FU (46%) та електрокоагуляційна діатермія (25%). Порівняння ефективності різних методів лікування показало різну частоту рецидивів/прогресування VaIN (місцеве лікування — 62,5%, лазерна абляція — 26,4%, висічення — 32,7%, променева терапія — 0%). Показники хірургічного лікування, як ексцизійного, так і абляційного, були зіставними. Загалом, усі ексцизійні методи характеризуються однаковою частотою рецидивів, яка коливається від 7,2 до 20,8%. При порівнянні лазерної абляції та ексцизії відзначалася подібність показників частоти місцевих рецидивів — 17,1% у групі ексцизії та 18,6% у групі абляції. Це дозволило дійти висновку, що лазерна абляція еквівалентна висіченню з точки зору довгострокової ефективності.

В інших дослідженнях виявлено вищу частоту рецидивів після лазерної вапоризації (26,5–34,0%) та після CUSA (19,6–25,0%). Загалом, частота рецидивів при порівнянні лазерної терапії і CUSA була зіставною (25,5 і 24,4% відповідно). Рівень рецидивування був вищим (61%) після медикаментозного лікування порівняно з таким після процедури висічення (25%). Частота розвитку рецидивів після опромінення була низькою, у діапазоні 7,28–13,63%. Показники нормалізації, персистенції і рецидивування не відрізнялися залежно від ступеня дисплазії або статусу лікування. При цьому тяжкість VaIN була єдиним значущим незалежним предиктором персистенції/рецидивування.

Також було показано, що мультифокальне захворювання рецидивує частіше (57%), ніж уніфокальне (43%). VaIN 2–3 та VaIN, пов'язана із CIN або раком шийки матки, частіше рецидивують і прогресують до інвазивного раку. Пацієнтки, у яких діагностували VaIN після гістеректомії з приводу CIN високого ступеня, мали значно вищий рівень успішності після першого епізоду лікування за допомогою лазерної вапоризації, ніж жінки, які раніше лікувалися від інвазивного раку шийки матки (46,2% проти 0,0%). Частота інвазивного раку після лікування VaIN становила від 3,2 до 5,8% із середнім інтервалом часу від лікування до прогресування від 54,6 до 61 місяця.

Лікування VaIN, як і інших захворювань, пов'язаних із ВПЛ, вимагає тривалого спостереження, незалежно від методу терапії, через ризик рецидиву та прогресування інвазивної плоскоклітинної карциноми, особливо у пацієнток із VaIN 2–3 та попередньою гістеректомією при захворюваннях, пов'язаних із ВПЛ. Немає єдиної думки щодо оптимальної тактики спостереження після лікування вагінального плоскоклітинного інтраепітеліального ураження. Для подальшого спостереження осіб із вагінальним LSIL (VaIN 1) рекомендоване цитологічне дослідження з визначенням ВПЛ через 12 міс (котестування). Якщо виконується тільки цитологічне дослідження, його слід повторити через 12 міс двічі. У разі негативного результату котестування або повторного цитологічного дослідження подальший скринінг може бути припинений. Пацієнтки з позитивними результатами тесту мають бути направлені на кольпоскопію. В осіб із стійкими LSIL/VaIN 1 понад 2 роки без попереднього HSIL або раку було б доцільно проводити скринінг кожні 2–3 роки.

VaIN може рецидивувати через кілька років, тому рекомендоване тривале спостереження. Оскільки інтраепітеліальна неоплазія нижніх статевих шляхів часто є мультифокальною, за наявності ураження вульви високого ступеня слід розглянути вульво- та аноскопію під час спостереження за пацієнтками, які отримували лікування з приводу VaIN 2–3.

Профілактика

Профілактика VaIN визначається тими ж принципами, що і для плоскоклітинної інтраепітеліальної неоплазії в інших аногенітальних ділянках, і передбачає виключення факторів ризику: куріння, тривалої пероральної контрацепції, частоті зміни статевих партнерів та незахищеного статевих акту. Особи з ослабленим імунітетом, у тому числі з ВІЛ-інфекцією, або які перенесли трансплантацію та отримують імуносупресивну терапію, а також пацієнтки, які раніше лікувалися від цервікального HSIL, мають підвищений ризик вагінального передраку та раку і повинні перебувати під регулярним спостереженням. Інформування щодо доцільності регулярних гінекологічних оглядів, особливо в осіб із високим ризиком, може допомогти вчасному виявленню та лікуванню передраку піхви. Однак профілактика шляхом уникнення факторів ризику та дотримання здорового способу життя не може бути повністю ефективною для ерадикації захворювання.

Важливим є впровадження вакцинації проти ВПЛ-інфекції, що сприятиме профілактиці VaIN, а отже, вагінального раку. Причиною є те, що пацієнтки з ослабленим імунітетом, аутоімунними захворюваннями, ВІЛ-інфіковані, особи, які отримують імуносупресивні препарати, мають підвищений ризик зараження та персистенції ВПЛ-інфекції, розвитку аногенітальної інтраепітеліальної неоплазії та прогресування інвазивного раку, пов'язаного з ВПЛ. Немає доказів щодо найкращого методу лікування VaIN у пацієнток з імуносупресивними станами.

VaIN має безсимптомний перебіг і часто виявляється лише під час обстеження або подальшого спостереження при захворюваннях шийки матки, але наслідки лікування можуть впливати на якість життя та призводити до психологічних і психосексуальних проблем. Ексцизійне лікування пов'язане з вищим ризиком сексуальної дисфункції, постійного болю та утворення рубців. Побічні ефекти місцевої терапії включають місцеве печіння та біль, які можуть заважати повсякденній активності. Променева терапія хоча й рідко використовується для лікування VaIN, може призводити до звуження та атрофії піхви.

Дослідження осіб у постменопаузі чітко показують, що вагінальна атрофія та диспареунія пов'язані зі значно вищою частотою депресії, великого депресивного розладу та підвищеної тривожності. Важливим у менеджменті VaIN є обговорення питань, які впливають на якість життя, включаючи сексуальну активність, під час вибору й погодження методів лікування. Інформація та медична підтримка також має стосуватися партнера пацієнтки.

Реферативний огляд підготувала **Оксана Кравчук**

За матеріалами: Kesic V., Carcopino X., Preti M. et al. (2023) The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Cancer. Apr 3; 33(4): 446–461. doi: 10.1136/ijgc-2022-004213.

Взаємозв'язок між рясними менструальними кровотечами, дефіцитом заліза та залізодефіцитною анемією

Рясні менструальні кровотечі (РМК) є доволі поширеним симптомом серед жінок репродуктивного віку та основною причиною розвитку дефіциту заліза (ДЗ) і його найтяжчого прояву – залізодефіцитної анемії (ЗДА). Незважаючи на значну поширеність цих клінічних станів їхній взаємозв'язок недостатньо усвідомлюється та часто приймається за норму самими пацієнтками. РМК і ДЗ (з анемією або без неї) по-різному впливають на якість життя: РМК – епізодично під час кровотечі, тоді як ДЗ – постійно протягом усього періоду наявності дефіциту. Ці взаємопов'язані стани негативно позначаються на якості життя жінок протягом усього репродуктивного періоду, від менархе до менопаузи. Утім культурні стереотипи та прихований перебіг цих розладів сприяють недооцінюванню проблеми навіть спеціалізованими клініцистами. Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, рясні менструальні кровотечі, дефіцит заліза, залізодефіцитна анемія, пероральна феротерапія.

РМК визначаються як менструальна втрата крові в об'ємі, достатньому для негативного впливу на фізичну, емоційну, соціальну та/або матеріальну якість життя жінки [1]. РМК є одним із проявів аномальної маткової кровотечі (АМК) у невагітних жінок репродуктивного віку та однією з найпоширеніших гінекологічних скарг. Незважаючи на те що офіційні дані систем охорони здоров'я вказують на поширеність цього стану в межах 3-5%, популяційні дослідження свідчать про ураження ним до 50% жінок репродуктивного віку [2, 3].

Недооцінювання поширеності РМК зумовлено недостатнім розпізнаванням симптомів пацієнтками та значною варіабельністю звітування медичними працівниками [2, 6, 7]. Традиційне та культурне небажання обговорювати менструацію навіть серед медичних фахівців призводить до розбіжностей у статистичних даних [7]. Недостатня обізнаність щодо відмінностей між нормальною та рясною кровотечею може призводити до «нормалізації» симптомів РМК замість їх розпізнавання як патологічних станів [2, 3, 7].

Дефіцит заліза та залізодефіцитна анемія

За критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), анемія характеризується зниженою концентрацією гемоглобіну <12 г/дл у невагітних жінок репродуктивного віку [9]. Цей розлад становить серйозну глобальну проблему громадського здоров'я, вражаючи близько чверті населення світу, переважно жінок і дітей [10, 11]. На ДЗ припадає приблизно 75% усіх випадків анемії, крім того він визнаний ВООЗ найпоширенішим дефіцитом мікроелементів у світовій популяції, що входить до топ-10 причин інвалідності та вражає понад 20% жінок репродуктивного віку [12-17].

Розуміння клінічного значення ДЗ потребує знання процесів метаболізму заліза. Роль заліза в організмі є критичною та багатогранною, часто недооцінюваною як населенням, так і медичними працівниками. Залізо необхідне не лише для синтезу гемоглобіну та транспорту кисню, а й як есенціальний мікроелемент для мітохондріального енергетичного метаболізму, численних ферментативних процесів, функціонування міокарда та скелетних м'язів, продукції нейротрансмітерів і діяльності імунної системи [18].

Організм ретельно регулює метаболізм заліза за відсутності шляхів активного виведення. ДЗ розвивається через два основні механізми: недостатнє надходження чи погане всмоктування заліза з їжею або втрати заліза, що перевищують його споживання, внаслідок таких клінічних станів, як РМК чи хронічна шлунково-кишкова кровотеча [19]. При розвитку ДЗ залізо спочатку мобілізується з феритину (депо заліза в печінці), а за прогресування дефіциту – із залізовмісних ферментів і білків для підтримання еритропоезу [20]. Це перерозподілення ресурсів заліза на користь гемопоєзу відбувається за рахунок інших життєво важливих функцій задво до розвитку ЗДА, яка є кінцевою стадією ДЗ [18].

Клінічні прояви ДЗ подібні до симптомів ЗДА, таких як втома, виснаження, когнітивні порушення, м'язова слабкість, задишка, запаморочення, синдром Піка, безсоння, синдром неспокійних ніг і алопеція [13, 14, 27].

Разом із тим лікування ДЗ у неанемічних жінок демонструє покращення функції скелетних м'язів і фізичної працездатності [24].

Взаємозв'язок між РМК і дефіцитом заліза

Хронічна крововтрата внаслідок РМК є ключовим фактором розвитку ДЗ та ЗДА [33]. Інтенсивність кровотечі часто недооцінюється, незважаючи на прогресуюче виснаження запасів заліза, що робить РМК найпоширенішою причиною ЗДА в економічно розвинутих країнах [13]. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу ситуація може бути критичнішою: наприклад, дослідження в Пакистані виявило поширеність анемії серед дівчаток-підлітків 50,6% із достовірною асоціацією з РМК [34].

РМК можуть дебютувати з менархе, коли часто діагностуються раніше не виявлені коагулопатії, зокрема хвороба Віллебранда [35]. Щороку у США сотні дівчат госпіталізують до педіатричних клінік з ускладненнями тяжкої анемії, спричиненої РМК [35].

Комплексний вплив РМК, дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії

РМК і супутній ДЗ мають загрозливий та далекосяжний клінічний і соціально-економічний вплив, що поширюється на пацієнтку, її родину, роботодавців, систему охорони здоров'я та суспільство загалом. Поєднання РМК і ДЗ негативно впливає на якість життя в різних аспектах [36, 37].

Вплив на якість життя. Жінки з РМК демонструють достовірно нижчі показники якості життя при використанні валідованих опитувальників, зокрема 36-пунктового короткого опитувальника (SF-36), що охоплює вісім доменів: фізичну функцію, больовий синдром, загальний стан здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний і психічний стан [42-44]. Систематичний огляд п'яти досліджень за участю 1171 жінки підтвердив достовірно нижчі показники якості життя у пацієнток із РМК [41].

Економічний тягар. РМК і ДЗ/ЗДА створюють значне економічне навантаження на пацієнток, їхні родини, роботодавців і національні системи охорони здоров'я. Робочий абсентеїзм (відсутність працівника на робочому місці без поважних причин) спостерігається у 14% жінок із РМК, тоді як презентеїзм (зниження продуктивності праці) – у понад 80% [48]. Щорічні витрати в перерахунку на одну родину перевищують 2 тис. доларів переважно через вартість гігієнічних засобів, лікарняні листи та прогули [49, 50]. У 2007 році загальні прямі й непрямі витрати у США оцінювалися у 12-37 млрд доларів [6].

Виклики для діагностики та лікування

Проблеми діагностики ДЗ і ЗДА. Діагностика ускладнюється впливом різних станів (вагітність, таласемія, запальні процеси) на рівні феритину [51]. Додаткові труднощі створюють непослідовні та варіабельні місцеві лабораторні референтні значення з нижніми

межами норми, що часто не відповідають критеріям ВООЗ для діагностики ДЗ та значно нижчі від порогових значень ефективності пероральної феротерапії [20, 52].

Навіть загальноприйнята нижня межа норми гемоглобіну (12 г/дл) для невагітних жінок потребує перегляду, оскільки при виключенні залізодефіцитних пацієнток нижня межа становить 13 г/дл, як і для чоловіків [53].

Бар'єри ефективної терапії. Незважаючи на важливість дієтної корекції, пероральна феротерапія* залишається лікуванням першої лінії при ДЗ та ЗДА [60]. Однак ефективність пероральних препаратів заліза часто обмежується низькою комплаєнтністю через гастроінтестинальні побічні ефекти (нудота, закрепи). Оптимізації терапії сприяють стратегії зниження доз при щоденному прийомі [61] або альтернативне дозування через день [62, 63].

У пацієнток із непереносимістю пероральної терапії, неадекватною відповіддю або потребою у швидкому відновленні депо заліза ефективною альтернативою є внутрішньовенна феротерапія. Сучасні парентеральні препарати мають значно покращений профіль безпеки, знижену потребу в алергопрофілактиці та можливість застосування високих доз [65].

Виклики діагностики та терапії РМК. Міжнародна федерація акушерства і гінекології (FIGO) розробила стандартизовані системи обстеження жінок репродуктивного віку з АМК [66, 67], однак їх широке впровадження залишається проблематичним. Серед підлітків із РМК приблизно третина мають порушення гемостазу, зокрема хворобу Віллебранда або дисфункцію тромбоцитів [68, 69]. Навіть серед дорослих жінок поширеність хвороби Віллебранда сягає 13% [70].

Особливе значення для вагітності

Розпізнавання та раннє лікування ДЗ і ЗДА у жінок дітородного віку має особливе значення, оскільки анемія вагітних може асоціюватися з несприятливими наслідками, включаючи передчасні пологи, низьку вагу дитини при народженні та послідові кровотечі, а також затримку нейророзвитку в новонародженого (рис. 1) [54-56].

Висока частота виявлення ЗДА під час вагітності, ймовірно, відображає значну поширеність недиагностованого та нелікованого ДЗ у прекоцептуальному періоді. На сьогодні відсутні клінічні рекомендації щодо скринінгу та лікування ДЗ або ЗДА у жінок, які планують вагітність, включаючи пацієнток із РМК [57, 58]. Ця прогалина в клінічній практиці створює перешкоди для розвитку ускладнень як у матері, так і в плоді. Тому комплексний підхід до вирішення проблеми дозволить забезпечити оптимальні клінічні результати при раціональному використанні ресурсів охорони здоров'я (рис. 2).

Отже, РМК і ДЗ є взаємопов'язаними клінічними станами, що вражають мільйони жінок репродуктивного віку по всьому світу. Незважаючи на наявність ефективних терапевтичних підходів ці розлади залишаються недо діагностованими й нелікованими через недостатню обізнаність клініцистів та нормалізацію симптомів у суспільстві. Пероральні препарати заліза залишаються терапією першої лінії для лікування ДЗ та ЗДА, проте їх ефективність часто обмежується проблемами з комплаєнсом через шлунково-кишкові побічні ефекти.

Реферативний огляд підготувала
Олена Речмедіна

За матеріалами: Munro M.G., Mast A.E., Powers J.M. et al. (2023) The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Am J Obstet Gynecol. Jul;229(1):1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.017. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36706856.

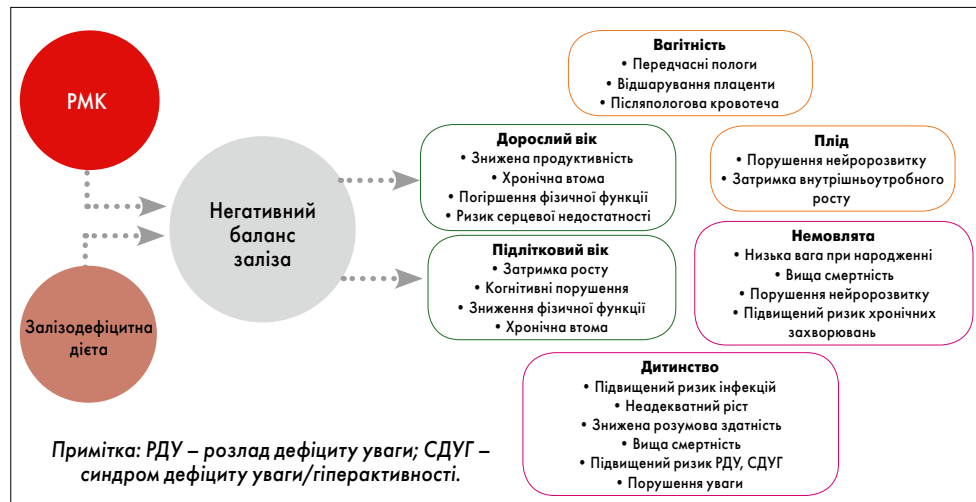


Рис. 1. Вплив негативного балансу заліза між поколіннями на різних стадіях життя

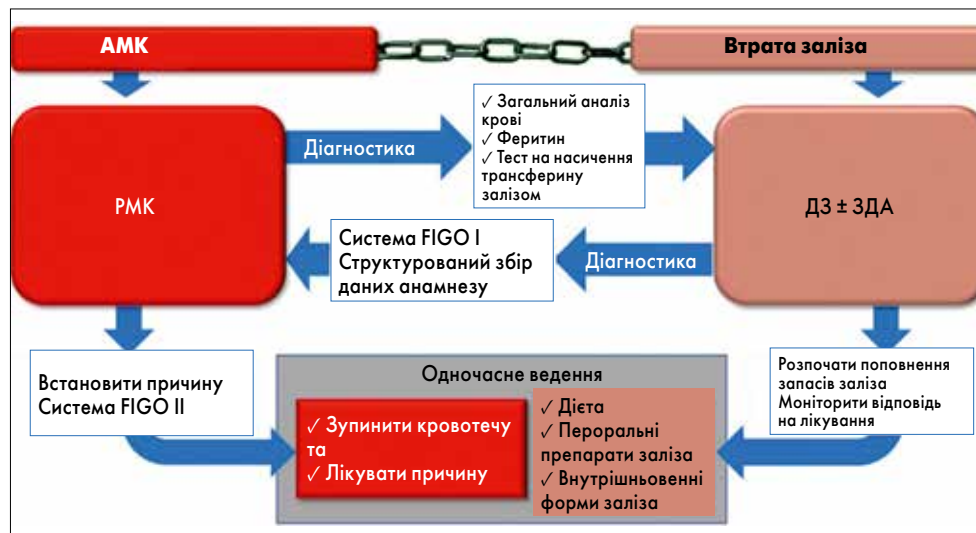


Рис. 2. Алгоритм одночасного менеджменту АМК та втрати заліза

* Серед пероральних препаратів заліза доцільно розглядати Сорбіфер Дурулес®, що містить сульфат заліза 100 мг і аскорбінову кислоту 60 мг.



Health-ua.com

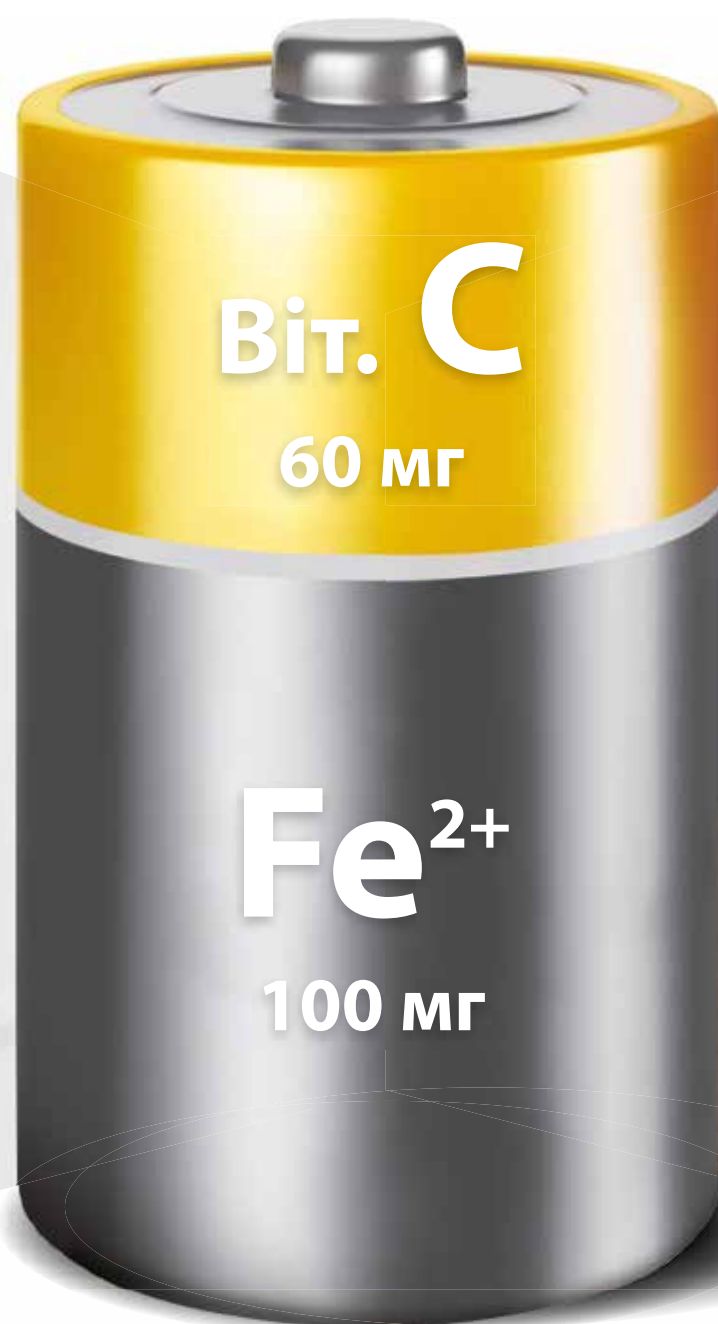
Спеціалізований
медичний
портал





Сорбіфер Дурулес

Заліза сульфат / **кислота аскорбінова**



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Склад: 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10. **Р.П.** № UA/0498/01/01. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA_SORB_24/25_1C_7

