



№ 1 (67) 2026
12 750 примірників*
Передплатний індекс 89326



Акушерство



Гінекологія

Все буде Україна!

Репродуктологія



Член-кореспондент
НАМН України
Тетяна Татарчук

Сучасні підходи до вакцинації проти ВПЛ: наукове обґрунтування схем та оновлення Національного календаря щеплень в Україні

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук
Ольга Єфименко

ГАМК-ергічний дисбаланс у жінок: вплив коливань нейростероїдів на розвиток тривоги та інсомнії

Читайте на сторінці **15**



Кандидат медичних наук
Анатолій Андрієць

Ензимотерапія у профілактиці післяопераційних ускладнень при хірургічній корекції пролапсу тазових органів

Читайте на сторінці **17**



Товариство акушерів і гінекологів Канади

Звичне невиношування вагітності: що нового у рекомендаціях SOGC – 2025

Читайте на сторінці **10**

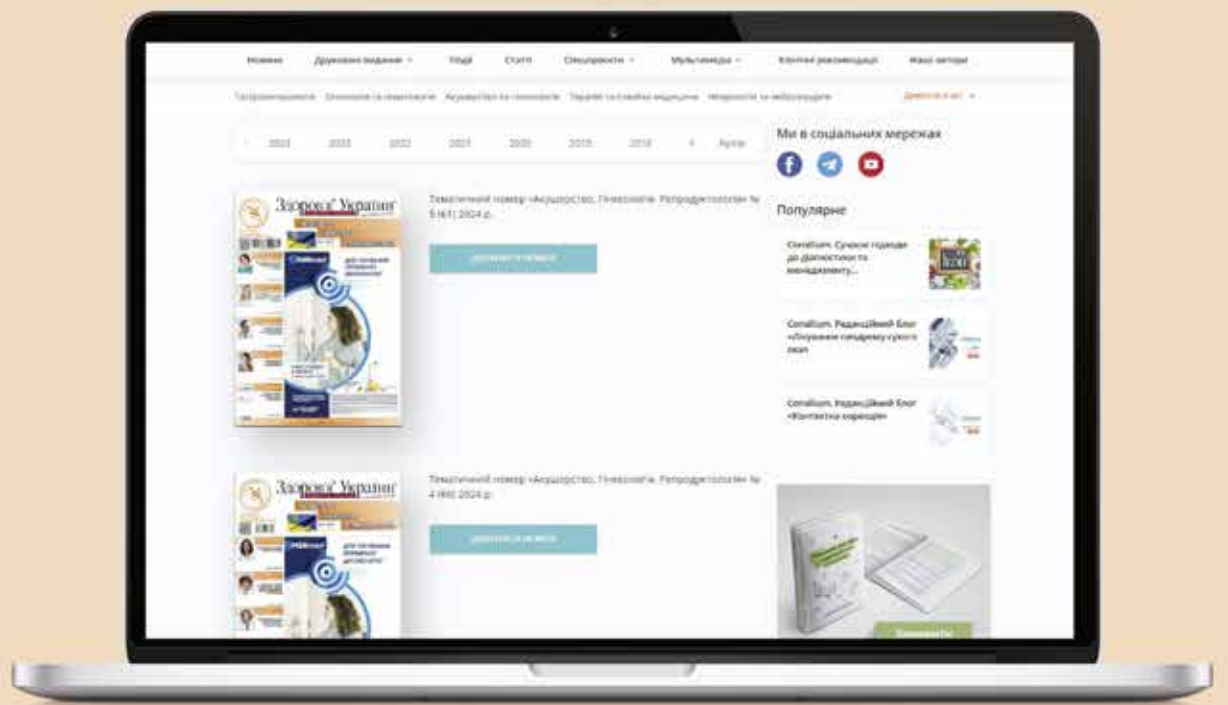


Міжнародні рекомендації

Нові підходи до лікування ожиріння: огляд рекомендацій NICE

Читайте на сторінці **5**

Усі електронні випуски тематичного номера «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»



на порталі



Health-ua.com

Спеціалізований медичний портал





ГАРДАСИЛ® 9

[9-валентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини]

САМЕ ЧАС ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

ПРОДЕМОНСТРУВАЛА ЕФЕКТИВНІСТЬ

у запобіганні інфекцій та інших захворювань, що спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58; в тому числі, деяких видів раку



РЕКОМЕНДАЦІЯ, ЩО МОЖЕ ДОПОМОГТИ ЗАПОБІГТИ РАКУ ТА ІНШИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ВПЛ¹⁻³

Гардасил® 9 забезпечує захист проти типів ВПЛ, які спричиняють приблизно:

- 90 % випадків раку шийки матки;
- >95 % випадків аденокарциноми *in situ* (AIS);
- 85–90 % випадків раку вульви, пов'язаного з ВПЛ;
- 80–85 % випадків раку піхви, пов'язаного з ВПЛ;
- 90–95 % випадків анального раку, пов'язаного з ВПЛ.

КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?⁴

ДІТЯМ
ВІД 9 ДО 14 РОКІВ

- ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ
- (0,5 МЛ: 0, 6-12 МІСЯЦІВ)

Якщо другу дозу вакцини вводять раніше, ніж через 5 місяців після першої дози, то завжди слід ввести третю дозу.

ДІТЯМ ВІД 15 РОКІВ
ТА ДОРΟΣЛИМ

- ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ
- (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ)

Література

1. ВООЗ. Інформаційний бюлетень. Вірус папіломи людини і рак шийки матки. 22.02.2022. 2. CDC. Cancer Home. Basic Information About HPV and Cancer. https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info. 3. Meites E. et al. Human Papillomavirus. Aug 2021, pp. 165-178. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гардасил® 9, вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована). РП № UA/20128/01/01. Наказ МОЗ України № 1714 від 08.10.2024.

Ключова інформація з безпеки

Гардасил® 9 являє собою ад'юванту неінфекційну рекомбінантну 9-валентну вакцину, виготовлену з високоочищених вірусоподібних часток основного капсидного білка L1 9 типів вірусу папіломи людини (ВПЛ) (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). **Показання.** Вакцина Гардасил® 9 показана для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини; генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені певними типами ВПЛ. Вакцина застосовується лише з профілактичною метою і не впливає на активні ВПЛ-інфекції або встановлене клінічне захворювання. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Особи з гіперчутливістю після попереднього застосування вакцини Гардасил® 9 або Гардасил не повинні отримувати Гардасил® 9. **Спосіб застосування та дози.** Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Бажаючи в дельтоїдний м'яз плеча або передньоплатеральну ділянку верхньої частини стегна. Вакцину не можна вводити внутрішньосудинно, підшкірно або внутрішньошкірно і не слід змішувати в одному шприці з будь-якими іншими вакцинами та розчинами. **Дозування.** В осіб віком від 9 до 14 років включно на момент першої ін'єкції можна застосовувати за схемою із двох доз (0, 6-12 місяців). Другу дозу слід вводити у період від 5 до 13 місяців після першої дози. Якщо другу дозу вакцини вводять раніше, ніж через 5 місяців після першої дози, то завжди слід ввести третю дозу. Гардасил® 9 можна застосовувати за трьодозовою схемою (0, 2, 6 місяців). Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через місяць після першої дози, а третю дозу – не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Усі три дози слід вводити протягом 1 року. **В осіб віком 15 років і старіше на момент першої ін'єкції** Гардасил® 9 слід застосовувати за трьодозовою схемою (0, 2, 6 місяців). Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через місяць після першої дози, а третю дозу – не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Усі три дози слід вводити протягом 1 року. Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил® 9, рекомендовано завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил® 9. Необхідність застосування бустерної дози не встановлена. **Найбільш поширені побічні реакції:** побічні реакції у місці ін'єкції та головний біль, які, зазвичай, мають легку або помірну інтенсивність. Частота побічних реакцій встановлена як «дуже часті» (≥1/10): головний біль, біль у місці ін'єкції, набряк, еритема; «часті» (від ≥1/100 до <1/10): запаморочення, свербіж, гематома в місці ін'єкції, нудота, підвищена температура, стомленість. **Особливі заходи безпеки та особливості застосування.** Якщо в пацієнта відзначається тяжке гостре фебрильне захворювання, то введення вакцини слід відкласти. Як і в разі застосування всіх ін'єкційних вакцин, слід забезпечити набір відповідних лікарських засобів та надгляд на випадок розвитку рідкісних анафілактичних реакцій після введення вакцини. Синкопе (непритомність), що іноді супроводжується падінням, може виникати після або навіть перед будь-якою вакцинацією, особливо в підлітків, як психогенна відповідь на ін'єкцію голуюю і може супроводжуватися кількома неврологічними ознаками, наприклад тимчасовим порушенням зору, парестезією та тоніко-клонічними рухами кінцівок у період відновлення стану. Тому за вакцинованими особами слід спостерігати протягом приблизно 15 хвилин після вакцинації. Гардасил® 9 слід застосовувати якомога швидше після вилучення з холодильника. Перед застосуванням необхідно добре збовтати попередню наповнений шприц для отримання суспензії та візуально перевірити суспензію на наявність механічних часток та зміну кольору. Вакцину слід застосовувати в тому вигляді, у якому вона постачається. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Безпека та імуногенність в осіб, які отримували імунотобулін або препарати крові протягом 3 місяців до вакцинації, у клінічних дослідженнях не вивчалися. **Застосування з іншими вакцинами.** Гардасил® 9 можна вводити одночасно з комбінованою бустерною вакциною проти дифтерії та правця з кашлюковим і/або поліомієлітним [інактивованим] (IPV) компонентом. Відсутні дані про безпеку, імуногенність та ефективність, які б підтверджували взаємозамінність вакцини Гардасил® 9 із бівалентними або квадριвалентними вакцинами проти ВПЛ. **Застосування з гормональними контрацептивами** не впливало на типоспецифічну імунну відповідь при застосуванні вакцини Гардасил® 9. За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами. **Інформація щодо застосування особливими групами населення.** Діти віком <9 років: безпека та ефективність застосування вакцини Гардасил® 9 не встановлені. Дані відсутні. **Вагітність:** недостатньо даних для того, щоб рекомендувати застосування вакцини Гардасил® 9 у період вагітності. Слід відкласти вакцинацію до завершення вагітності. **Лактація:** Гардасил® 9 можна застосовувати у період годування грудьми. **В осіб із порушеннями імунологічної реактивності** внаслідок застосування потужної імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, інфікування вірусом імунодефіциту людини або з інших причин реакція на вакцину може бути відсутня. Вакцину слід з обережністю вводити пацієнтам із тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями згортання крові через ризик розвитку кровотечі після внутрішньом'язового введення у таких пацієнтів. **Рестраційне посвідчення** № UA/20128/01/01. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено інструкцією для медичного застосування.

* Як і будь-яка інша вакцина, вакцинація Гардасил® 9 забезпечує захист не у всіх вакцинованих. Вакцина забезпечує захист лише проти захворювань, викликаних типами ВПЛ, на які вона спрямована. Очікується, що Гардасил® 9 забезпечує захист проти типів ВПЛ, які спричиняють (приблизно): 90% випадків раку шийки матки; більш ніж 95% випадків аденокарциноми *in situ* (AIS); 75-85% випадків внутрішньоєпітеліальної неоплазії шийки матки високого ступеня (CIN 2/3); 85-90% випадків раку вульви, пов'язаного з ВПЛ; 90-95% випадків внутрішньоєпітеліальної неоплазії вульви високого ступеня, пов'язаної з ВПЛ (VIN 2/3); 80-85% випадків раку піхви, пов'язаного з ВПЛ; 75-85% випадків внутрішньоєпітеліальної неоплазії піхви високого ступеня, пов'язаної з ВПЛ (VAIN 2/3); 90-95% випадків анального раку, пов'язаного з ВПЛ; 85-90% випадків внутрішньоєпітеліальної неоплазії анального каналу високого ступеня, пов'язаної з ВПЛ (AIN 2/3), та 90% випадків генітальних кондилом.

UA-GSL-00036. Матеріал затверджений: березень 2025. Матеріал дійсний до: грудень 2027.

ТОВ «МСД Україна» м. Київ, 03038, Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1 www.msd.ua

Якщо у Вас виникли запитання з медичної інформації про продукцію «МСД» або скарги на якість препарату, напишіть нам на drc.uae@merck.com. Матеріал призначений для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціальних медичних виданнях.

Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії «МСД» зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть нам pharmacovigilance.ukraine@merck.com.

Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування.



Сучасні підходи до вакцинації проти ВПЛ: наукове обґрунтування схем та оновлення Національного календаря щеплень в Україні

Вірус папіломи людини (ВПЛ) залишається ключовим етіологічним чинником розвитку передракових станів і раку шийки матки (РШМ), що зумовлює пріоритетність профілактичних стратегій у сучасній гінекології. Вакцинація проти ВПЛ є найбільш дієвою опцією первинної профілактики ВПЛ-асоційованих захворювань і важливою складовою глобальної стратегії зниження захворюваності на РШМ. У рамках Всеукраїнського форуму з міжнародною участю «Vagina, cervix, uterus. Інфекція, запалення, неоплазія», який відбувся 21-22 листопада 2025 року в змішаному форматі, провідні фахівці обговорили сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування ВПЛ-асоційованої патології. Особливу увагу було приділено аналізу новітніх клінічних даних щодо ефективності різних схем вакцинації проти ВПЛ та їх практичного впровадження. Зокрема, було розглянуто оновлені рекомендації ВООЗ та національні підходи до оптимізації календарів щеплень з урахуванням віку та імунного статусу пацієнтів. Ключові слова: вірус папіломи людини, ВПЛ-асоційовані захворювання, рак шийки матки, вакцинація, рекомендації ВООЗ, календар щеплень, дев'ятивалентна вакцина, Гардасил® 9.



Доповідь «Роль акушер-гінеколога і сімейного лікаря в скринінгу та вакцинації проти раку шийки матки» представила член-кореспондент НАМН України, президент ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», віце-президент ГО «Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології», заступник директора з наукової роботи та завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук.

За даними статистичних звітів ВООЗ та Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC) за 2022 рік, Україна посідає одне з провідних місць у Європі за показниками захворюваності та смертності від РШМ. Основними онкогенними типами ВПЛ, асоційованими з розвитком цього захворювання, є типи 16 і 18. До інших високоризикових належать типи 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 і 59. Перебіг генітальної ВПЛ-інфекції характеризується наявністю так званого терапевтичного вікна: період персистенції вірусу триває в середньому близько 1 року, тоді як трансформація у злоякісний процес за умов тривалої персистенції може відбуватися протягом 5-10 років. Саме етапність перебігу ВПЛ-інфекції покладена в основу сучасних підходів до скринінгу та лікування.

Інкубаційний період ВПЛ складає від 1 до 6 міс і характеризується відсутністю виділення вірусу при лабораторному дослідженні. На етапі формування імунної відповіді вірус стає доступним для лабораторного виявлення, а імунна система намагається обмежити ураження тканин. У подальшому можливі два клінічні сценарії: елімінація вірусу з досягненням стійкої ремісії або формування персистуючої інфекції. З огляду на поширеність факторів ризику ВПЛ-інфекції – бактеріального вагінозу, підвищення вагінального рН, тютюнопаління, зловживання алкоголем та імуносупресії – персистенція ВПЛ залишається частим явищем (Wieland U. et al., 2014; Phanuphak N. et al., 2020; Peng N. et al., 2025).

Клініцистам важливо розуміти, що скринінг на ВПЛ необхідний усім жінкам, а не лише сексуально активним. Дані когортного дослідження пацієток 35-60 років у США свідчать, що близько 70% нових випадків інфікування ВПЛ високого онкогенного ризику припадало на жінок у моногамних стосунках (Paul P. et al., 2021), що зумовлено субклінічним носійством, яке за імуносупресії може перейти в активну фазу. Моделювання показало, що у 25% пацієток із РШМ етіологічним чинником був ВПЛ, набутий після 35 років (Burger E.A. et al., 2020). Ці дані підтверджують доцільність вакцинації в дорослому віці, оскільки більшість осіб не контактують з усіма онкогенними типами ВПЛ протягом життя (Meites E. et al., 2019; Ferris D.G. et al., 2020). Вакцинація забезпечує захист від ВПЛ-асоційованих передракових та онкологічних захворювань навіть за відсутності повної елімінації вірусу (Tota J.E. et al., 2020).

В Україні доступна дев'ятивалентна вакцина проти ВПЛ – Гардасил® 9 (Gardasil® 9) виробництва компанії MSD (Merck Sharp & Dohme, США). Вакцина забезпечує захист від дев'яти типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), на які припадає до 90% випадків ВПЛ-асоційованих РШМ та інших аногенітальних злоякісних новоутворень. Великі клінічні дослідження та дані реальної клінічної практики демонструють високу імуногенність і терапевтичну ефективність вакцини у профілактиці передракових уражень і ВПЛ-асоційованих онкологічних захворювань як у підлітків, так і в дорослих пацієнтів.

Природна імунна відповідь організму на ВПЛ-інфекцію надзвичайно слабка і не забезпечує перехресного захисту. Пацієнтки з ВПЛ-асоційованими неоплазіями мають підвищений ризик вторинних пухлин: у жінок із РШМ ризик раку вульви та піхви зростає у 8 разів,

а при раку вульви/піхви ризик раку анального каналу підвищується у 14 разів (Gilbert D.C. et al., 2019).

Дослідження обізнаності щодо вакцинації проти ВПЛ виявило недооцінювання значущості інфекції серед дорослих і батьків через недостатнє інформування в медіа та обмежену комунікацію з боку медичних працівників, тоді як особи із власним досвідом інфікування сприймають його як серйозну проблему (Татарчук Т.Ф. та співавт., 2024). Лікарі первинної ланки й акушери-гінекологи мають сприяти вакцинації та регулярному скринінгу пацієнток.

Первинний скринінг жінок не залежить від симптомів і має проводитися лікарями первинної ланки. Для рутинного скринінгу РШМ може виконуватися цитологічне дослідження шийки матки кожні 3 роки (у жінок віком 21-65 років) або первинне тестування ВПЛ із генотипуванням – кожні 10 років (з 35 до 65 років).

Скерування на вторинну ланку є обов'язковим за наявності хоча б одного з факторів: імуносупресія в анамнезі, дисплазія вульви або піхви в анамнезі, перенесена тотальна гістеректомія, клінічні симптоми (патологічні кров'янисті виділення, аномальні вагінальні виділення, больовий синдром). За відсутності цих критеріїв пацієнткам показаний рутинний скринінг відповідно до чинних стандартів.



Доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних і рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету, голова Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики, кандидат медичних наук Федір Іванович Лапій продовжив тему доповіддю «Переддень до впровадження вакцинації проти ВПЛ-інфекції в Україні».

З 1 січня 2026 року в Україні набрав чинності оновлений Календар щеплень, який передбачає одноразову вакцинацію дівчаток 12-13 років проти ВПЛ дев'ятивалентною вакциною коштом Державного бюджету. Це відповідає глобальній стратегії ВООЗ щодо елімінації РШМ. Дівчатка з ВПЛ та діти, що постраждали від сексуального насильства, підлягають вакцинації з 9 років; в осіб з імунodefіцитами рекомендована тридозова схема. Особи, які раніше отримали чотиривалентну вакцину (Гардасил®), можуть бути додатково вакциновані вакциною Гардасил® 9 для розширеного захисту ще від п'яти онкогенних типів ВПЛ.

Згідно зі звітом ВООЗ, станом на жовтень 2025 року 158 країн впровадили національні програми вакцинації проти ВПЛ, із них 83 країни вже застосовують однодозову схему. Така динаміка стала можливою після оновлення рекомендацій ВООЗ та рішень SAGE, що ґрунтувалися на доказах високої ефективності однієї дози вакцини. В експлораторному дослідженні з оцінкою антитілоутворення після однієї дози чотиривалентної вакцини з подальшим введенням 9vHPV-вакцини через 3-8 років було продемонстровано 100% сероконверсію до всіх типів ВПЛ, включених до 9vHPV (Gilca V. et al., 2018). Ці дані підтверджують, що 9vHPV-вакцина розширює спектр захисту порівняно з чотиривалентною, зберігаючи високу імуногенність щодо всіх дев'яти серотипів.

Рандомізовані клінічні дослідження підтвердили, що однодозова вакцинація проти ВПЛ асоціюється зі значним зниженням частоти персистуючої інфекції ВПЛ типів 16/18 і є високоефективною в запобіганні онкогенній інфекції, подібно до багатодозових схем (Barnabas et al., 2022).

Порівняння ефективності дво-, чотири- та дев'ятивалентних вакцин показало їх зіставність, однак 9vHPV-вакцина забезпечує додатковий захист від ВПЛ серотипів 31, 33, 45, 52 і 58 (Kamolratanakul S. et al., 2021).

Метааналіз за участю майже мільйона вакцинованих жінок продемонстрував, що однодозова вакцина може бути такою ж ефективною, як дво- або тридозові схеми, забезпечуючи імунний захист протягом щонайменше 8 років та профілактуючи розвиток передракових захворювань (Setiawan D. et al., 2024).

Поточне фінансування в Україні не дозволяє охопити всю когорту дівчаток 9-15 років та включити хлопчиків до календаря щеплень, однак вже з 2027 року заплановано розширення програм імунізації.



Доповідь «Вакцинація проти ВПЛ – погляд у майбутнє» представила президент ГО «Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології», завідувач кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Наталія Антонівна Володько.

Показники смертності від РШМ в Україні залишаються одними з найвищих у Європі: за останні три роки від РШМ померли 3278 жінок. Ці дані вказують на потребу в посиленні профілактичних заходів, оскільки ВПЛ є найпоширенішою у світі інфекцією, що передається статевим шляхом (ВООЗ, 2023), а безсимптомний перебіг ускладнює своєчасне виявлення таких пацієнтів (Patel H. et al., 2013; Hartwig S. et al., 2017; de Martel C. et al., 2020). Критичним питанням для України є зростання поширеності прогресивних стадій хвороби: станом на 2024 рік частка занедбаних форм становила 35,4%.

У 2020 році Всесвітня асамблея охорони здоров'я ухвалила Глобальну стратегію елімінації РШМ на 2020-2030 роки з трьома цілями: вакцинація 90% дівчаток до 15 років, охоплення ВПЛ-скринінгом 70% жінок віком <35 та повторно у віці <45 років, лікування 90% жінок із виявленою патологією шийки матки.

Моделювання показало, що найефективнішим підходом до зниження смертності від РШМ є поєднання вакцинації, дворазового скринінгу протягом життя та своєчасного лікування: за прогнозами, це дозволить запобігти 12,5-13,4 млн випадків РШМ до 2069 року (Brisson M. et al., 2019%; Canfell K. et al., 2020). Оскільки глобальні рівні охоплення залишаються недостатніми, актуальною є «наздоганяюча» вакцинація осіб, які пропустили імунізацію в підлітковому віці (Joura E.A. et al., 2019). Дані реальної практики свідчать про зниження ризику РШМ на 65% серед вакцинованих жінок 20-24 років (Lei J. et al., 2020).

Дослідження дев'ятивалентної вакцини (Гардасил® 9) за участю понад 14 тис. жінок 16-26 років показало суттєве зменшення персистуючої ВПЛ-інфекції: при персистенції понад 6 міс у групі 9vHPV зафіксовано 35 випадків проти 810 у групі 4vHPV, при персистенції понад 12 міс – 21 випадок проти 544 (Joura E. et al., 2015). Вакцинація Гардасил® 9 продемонструвала 100% ефективність у запобіганні дисплазії, карциномі *in situ* та інвазивним видам раку (Kjaer S.K. et al., 2021).

Сексуально активні особи обох статей залишаються вразливими до ВПЛ-асоційованих захворювань протягом життя. У жінок ризик інфікування зберігається після 45 років із поступовим зниженням, тоді як у чоловіків він є стабільно високим за низької природної сероконверсії, що зумовлює високий ризик реінфекції. Кожен третій чоловік інфікований принаймні одним типом ВПЛ, кожен п'ятий – типом високого ризику (Giuliano A.R., 2010).

Вакцинація в осіб чоловічої статі забезпечує захист протягом щонайменше 10 років (Goldstone S.E. et al., 2022), а імунна відповідь у чоловіків 27-45 років зіставна з молодією популяцією (Maldonado I. et al., 2022), що обґрунтовує необхідність гендерно-нейтральної вакцинації.

Отже, вакцинація в підлітковому віці ефективно запобігає ВПЛ-інфікуванню, а у старших вікових групах – профілактуює ВПЛ-асоційовані новоутворення. Вакцина Гардасил® 9 показана для імунізації осіб від 9 років для профілактики передракових станів та РШМ, раку вульви, піхви й анального каналу, забезпечуючи захист від 9 типів ВПЛ. До 2030 року всі країни Європи мають впровадити гендерно-нейтральні програми вакцинації з охопленням не менше 90% підлітків обох статей, враховуючи потреби груп ризику та розширюючи програми на старші вікові категорії.

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

Нові підходи до лікування ожиріння: огляд рекомендацій NICE

NICE

National Institute
for Health and
Care Excellence

Ожиріння давно перестало бути суто медичною проблемою. Це виклик для всього суспільства, який торкається людей різного віку, статі та соціального становища. З кожним роком ситуація погіршується: дедалі більше людей страждають від надмірної ваги і, як наслідок, від цукрового діабету, серцево-судинних захворювань та інших небезпечних станів. У зв'язку з цим системи охорони здоров'я по всьому світу несуть величезні фінансові втрати.

У 2025 року Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE) випустив оновлені клінічні настанови щодо боротьби з ожирінням. Документ об'єднав усі попередні рекомендації та запропонував цілісний багатовимірний підхід до ведення пацієнтів із зайвою вагою. Він охоплює весь спектр заходів – від профілактики до хірургічного втручання. Наставни адресовані широкому колу фахівців: лікарям, менеджерам з охорони здоров'я, педагогам, роботодавцям. Не менш важливою є інформація для самих пацієнтів та їхніх родин.
Ключові слова: ожиріння, надмірна вага, індекс маси тіла, NICE, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання.

Індивідуальний підхід до кожного пацієнта

Головна ідея оновлених настанов – кожен пацієнт є унікальним. А отже, перш ніж розпочинати розмову про надлишкову вагу, лікар має брати до уваги безліч чинників, і не лише медичних показників. Зокрема, щоб надати якісну допомогу, клініцист має враховувати такі фактори:

- загальний стан здоров'я пацієнта;
- супутні захворювання;
- анамнез надлишкової ваги (чи намагався пацієнт раніше схуднути і з яким результатом);
- етнічне походження, соціальне та економічне становище;
- чи стикався пацієнт із цькуванням через свою вагу, зокрема чи переживав травматичний досвід у дитинстві;
- чи була нещодавня вагітність;
- чи приймає пацієнт ліки, що впливають на вагу.

Особливу увагу настанови приділяють проблемі стигматизації. Люди з надмірною вагою часто відчувають сором і провини. Тому всі розмови мають бути делікатними, без засудження. Лікаря слід запитати пацієнта, які слова йому комфортніше чути. Фокус має бути на покращенні здоров'я та самопочуття, а не на цифрах на вагах.

Ще один важливий момент: завжди треба питати дозволу перед обговоренням ваги або проведенням вимірювань. Якщо пацієнт відмовляється – це його право, яке слід поважати. Крім того, лікарі мають уникати так званого діагностичного затінення – ситуації, коли всі скарги пацієнта автоматично пояснюють його надмірною вагою. Якщо людина прийшла з конкретною проблемою, спершу треба розібратися саме з нею.

Як оцінювати надмірну вагу та ожиріння в дорослих

Для практичної оцінки традиційно використовують індекс маси тіла (ІМТ). Проте настанови застерігають: цей показник слід тлумачити обережно, оскільки він не відображає безпосередньо кількість жиру в ділянці живота, а саме це є найнебезпечнішим.

За класифікацією NICE, здорова вага відповідає ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м². При показнику 25-29,9 кг/м² говорять про надмірну вагу. ІМТ 30-34,9 кг/м² вказує на ожиріння I ступеня, 35-39,9 кг/м² – II ступеня. Якщо ж ІМТ досягає ≥40 кг/м², це вважають ожирінням III ступеня.

Важливим нововведенням стало активне використання співвідношення окружності талії до зросту. Цей простий показник допомагає оцінити центральне ожиріння – накопичення жиру саме в ділянці живота. Рекомендація стосується дорослих з ІМТ <35 кг/м². Виміряти цей показник нескладно: потрібно знайти нижній край ребер і верхній край тазових кісток та обгорнути вимірювальну стрічку навколо талії посередині між цими точками. Перед зняттям показника пацієнт має зробити природний видих.

Як інтерпретувати результати? Якщо співвідношення становить 0,4-0,49 – це норма. Показник 0,5-0,59 свідчить про підвищені ризики, ≥0,6 вказує на суттєвий ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, підвищеного артеріального тиску та серцево-судинних захворювань. Простіше кажучи, окружність талії має бути меншою за половину зросту.

Співвідношення окружності талії до зросту ≥0,5 є тривожним сигналом, що означає підвищений ризик цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. У нормі окружність талії має бути меншою за половину зросту.

Особливості обстеження дітей та підлітків

При визначенні ступеня ожиріння в дітей та підлітків також орієнтуються на ІМТ, але з обов'язковим урахуванням віку та статі. Для цього використовують спеціальні діаграми – так звані перцентильні криві. Якщо ІМТ дитини знаходиться на рівні 91-го перцентилу, це надмірна вага; 98-й перцентиль відповідає клінічному ожирінню, 99,6-й – тяжкому ожирінню. Для оцінки центрального ожиріння в дітей віком >5 років можна використовувати те саме співвідношення окружності талії до зросту, що й у дорослих.

Клініцисти мають створити систему виявлення дітей із надмірною вагою, не обмежуючись існуючими програмами скринінгу. Особливо важливо охопити тих, хто випадає з поля зору стандартних обстежень. Якщо в дитини ІМТ на рівні 98-го перцентилу або вище, необхідно шукати супутні захворювання. Їх лікування слід починати одразу, не чекаючи, поки дитина схудне.

Зміна поведінки як основа лікування

Програми зміни поведінки посідають центральне місце в оновлених настановах. Вони мають бути комплексними, охоплювати різні аспекти життя і враховувати індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Що входить до таких програм? Передусім – підходи до зміни звичок, спрямовані на збільшення рухової активності та поліпшення харчування. Додатково використовують психологічні методи: когнітивно-поведінкову терапію, мотиваційне опитування, методики самоконтролю.

Пацієнтам рекомендовано регулярно відстежувати свої показники:

- зважуватися раз на тиждень;
- контролювати окружність талії;
- фіксувати рівень фізичної активності;
- вести щоденник харчування (на папері або в спеціальному застосунку).

Застереження: в осіб із розладами харчової поведінки такий детальний моніторинг може бути шкідливим.

Що допомагає модифікувати поведінку? Мотиваційні методи. Чітка постановка цілей і планування кроків для їх досягнення. Зворотний зв'язок і заохочення за досягнення. Навчання практичних навичок. Виявлення та усунення перешкод. Формування корисних звичок на все життя.

Для запобігання ожирінню більшості людей потрібно 45-60 хвилин помірно фізичної активності щодня. Тим, хто вже схуднув і хоче втримати результат, може знадобитися 60-90 хвилин активності на день.

Харчування: гнучкість і здоровий глузд

Дієтичні рекомендації мають бути гнучкими, оскільки немає універсальної дієти, яка підходила б усім. Головне завдання – досягти харчового балансу при зменшенні калорійності раціону.

Що слід враховувати? Смакові вподобання пацієнта включно з культурними традиціями. Його життєві обставини та фінансові можливості. Наявність супутніх хвороб та обмежень у харчуванні. І, звісно, розуміння того, що зайва вага може повернутися.

Важлива думка: людей варто заохочувати до здорового харчування, навіть якщо це не сприяє схудненню. Правильне харчування має й інші переваги для здоров'я.

У дорослих дієта має підтримувати загальне споживання енергії на рівні, нижчому за їхні енергетичні витрати

(енергетичний дефіцит, або дефіцит калорій). Цього можна досягти різними шляхами: зменшити споживання жирів, вуглеводів або загалом обмежити калорійність раціону.

Низькокалорійні (800-1200 ккал/добу) і дуже низькокалорійні (<800 ккал/добу) дієти можна застосовувати не довше 12 тижнів. Вони мають бути повноцінними за вмістом поживних речовин. Обов'язковою умовою є постійний медичний нагляд у спеціалізованих закладах.

Перед початком суворої дієти пацієнту треба пояснити ризики:

- циклічні коливання ваги (так зване «йо-йо»);
- повернення втрачених кілограмів;
- можливі закрепи, втома, випадіння волосся (за дуже низькокалорійних дієт).

Коли призначати ліки

Медикаментозне лікування розглядають лише після того, як пацієнт спробував дієту, фізичні вправи та модифікацію поведінки. Причому ці методи слід оцінити на ефективність. Усі препарати призначають у поєднанні з низькокалорійним харчуванням і підвищеною руховою активністю. Рішення про призначення ліків приймається спільно з пацієнтом.

Тирзепатид рекомендований дорослим із ІМТ ≥35 кг/м² за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з вагою. Препарат вводять підшкірно раз на тиждень. Призначити його може як сімейний лікар, так і спеціаліст.

Семаглутид показаний при ІМТ ≥35 кг/м² із супутньою патологією або при ІМТ 30-34,9 кг/м², якщо є підстави для направлення до спеціалізованого центру. Це також щотижневі підшкірні ін'єкції, але призначити їх має спеціаліст.

Ліраглутид застосовують при ІМТ ≥35 кг/м² у пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну (але без цукрового діабету) та високим серцево-судинним ризиком. Ін'єкції роблять щодня, лікування проводять у спеціалізованих закладах.

Орлістат є найдоступнішим варіантом. Його призначають при ІМТ ≥30 кг/м² або ≥28 кг/м² за наявності додаткових факторів ризику. Препарат доступний в усіх ланках медичної допомоги, а в низькій дозі – навіть без рецепта.

Надання допомоги дітям та підліткам

Ведення дітей із надмірною вагою має свої особливості. Надзвичайно важливо створити підтримуюче середовище – і вдома, і в школі. Усі втручання мають враховувати сімейний і соціальний контекст поведінки дитини.

Основну відповідальність за зміну звичок має взяти на себе родина, особливо в пацієнтів віком до 12 років. У дітей, які ще ростуть, ціллю має бути не схуднення як таке, а запобігання подальшому набору ваги. Поступово, у міру росту, вага нормалізується.

Програми для дітей мають включати зміни харчування, формування здорових харчових звичок, підходи до модифікації поведінки та фізичну активність. При плануванні важливо узгодити реалістичні цілі; залучити до обговорення всю родину; запропонувати зміни, які відповідають віку дитини, є доступними та враховують культурні особливості сім'ї.

Отже, оновлені настанови NICE 2025 року пропонують цілісний, науково обґрунтований підхід до профілактики та лікування надмірної ваги й ожиріння. У центрі уваги – пацієнт із його унікальними особливостями. Документ наголошує на неприпустимості стигматизації та необхідності враховувати етнічні відмінності. Успішне лікування передбачає комплексні втручання та тривалу підтримку. Без цього вага майже неминуче повертається. Впровадження цих рекомендацій у практику дозволить суттєво покращити якість допомоги людям із надмірною вагою та ожирінням.

Реферативний огляд підготувала **Олена Речмедіна**

За матеріалами: National Institute for Health and Care Excellence. Overweight and obesity management. NICE guideline [NG246].
Published: 14 January 2025. Last updated: 8 January 2026.
Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng246.

Контроль менструальної крововтрати через нервову регуляцію – клінічний потенціал OhmBody

Надмірні менструальні кровотечі залишаються однією із найпоширеніших причин зниження якості життя жінок репродуктивного віку та частою підставою для призначення гормональної терапії або інвазивних втручань. На CES 2026 (Consumer Electronics Show – Міжнародна виставка побутової електроніки, США) компанія Spark Biomedical представила носимий нейростимуляційний пристрій OhmBody, який пропонує принципово інший, немедикаментозний, підхід до контролю менструальної крововтрати.

OhmBody є неінвазивним носимим пристроєм, що використовує транскутанну аурикулярну нейростимуляцію. Він фіксується в ділянці вуха і стимулює гілки блукаючого та трійчастого нервів. Ці структури відіграють ключову роль у регуляції вегетативної нервової системи та судинного тону, зокрема механізмів, що впливають на гемостаз.

Механізм дії базується на нейрорефлекторному впливі на селезінку – орган, який є важливим резервуаром тромбоцитів. Активація блукаючого нерва сприяє мобілізації тромбоцитів у системний кровообіг та посиленню первинного гемостазу. Одночасно модулюється симпатопарасимпатичний баланс, що впливає на матковий кровотік і зменшує об'єм менструальної крововтрати без прямого гормонального втручання.

Розробка OhmBody спирається на попередній клінічний досвід Spark Biomedical у галузі біоелектронної медицини. Компанія вже має пристрій із дозволом Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) для полегшення симптомів опіоїдної абстиненції, де також використовується стимуляція вушних нервових структур. Саме під час цих досліджень було зафіксовано ефект зменшення крововтрати, що спочатку розглядався в контексті коагулопатій, зокрема гемофілії.

Пілотне клінічне дослідження за участю 16 пацієнок, включно із жінками з хворобою фон Віллебранда та ідіопатичною менорагією, продемонструвало зниження менструальної крововтрати в середньому на понад 50% за шоденного використання пристрою під час менструації. Тривалість менструацій скорочувалася майже на 20%, а також відзначалися зменшення дисменореї, втоми та покращення загального самопочуття. Результати опубліковані в рецензованому журналі *Frontiers*.

Сьогодні OhmBody позиціонується як wellness-пристрій, тобто гаджет, призначений для покращення фізичного і ментального здоров'я, добробуту та загального самопочуття, який не має регуляторного схвалення як медичний виріб. Попри це компанія вже проводить подальші клінічні випробування, орієнтовані саме на надмірні менструальні кровотечі. Відсутність гормонального впливу та неінвазивність роблять такий підхід потенційно привабливим для пацієнок із протипоказаннями до стандартної терапії.

Якщо подальші дослідження підтвердять ефективність і безпеку, нейростимуляційні пристрої можуть посісти окрему нішу в лікуванні менорагій, доповнюючи або частково замінюючи фармакологічні стратегії. Нестандартний підхід створює недоступні раніше перспективи персоналізованого контролю симптомів і підкреслює вагому роль біоелектронної медицини у сфері жіночого здоров'я.

Джерело: <https://interestingengineering.com/ces-2026/ohmbody-neurostimulation-wearable-heavy-menstrual-bleeding>

Опportunістична сальпінгектомія як стратегія профілактики раку яєчників: несподівані можливості для хірургів

Рак яєчників залишається однією з найагресивніших онкогінекологічних патологій і посідає третє місце серед гінекологічних злоякісних новоутворень у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та інтерактивної веб-платформи GLOBOCAN, що представляє глобальну статистику з раку, щороку реєструється понад 310 тис. нових випадків раку яєчників, а смертність перевищує 200 тис. жінок, що відповідає летальності у 65-66%. Найчастіше захворювання діагностують у жінок віком 50-70 років, водночас основними чинниками ризику є вік, відсутність пологів, гормональні фактори та спадкові мутації (BRCA1/2). Брак ефективного скринінгу та неспецифічні симптоми зумовлюють пізні виявлення і несприятливий прогноз для пацієнок.

Сучасні уявлення про патогенез раку яєчників зазнали суттєвих змін: дедалі більше даних свідчать, що найбільш

поширені та летальні серозні карциноми високого ступеня злоякісності походять не з яєчника, а з епітелію маткових труб. Останні відкриття сформували науковий інтерес до профілактичного видалення маткових труб як способу первинної профілактики захворювання.

Опportunістична сальпінгектомія – видалення маткових труб під час інших планових абдомінальних операцій або втручань на органах малого таза – розглядається як ефективний і відносно простий інструмент зниження ризику раку яєчників. Дослідження та експертні оцінки Американського коледжу хірургів (American College of Surgeons) показують, що включення цієї процедури до приблизно 60% відповідних втручань може запобігти близько 6 тис. смертей на рік. Найбільш доцільною вона є у жінок віком від 45 років, які завершили репродуктивні плани та не мають спадкової схильності до раку яєчників.

Ключовою перевагою процедури є збереження яєчників і, відповідно, гормональної функції, що принципово відрізняє її від профілактичної овариоектомії. Сальпінгектомія додає лише 5-13 хвилин до тривалості стандартних, таких як холецистектомія, герніопластика, або баріатричних втручань і може виконуватися загальними хірургами за належної підготовки.

Математичне моделювання, проведене німецькими дослідниками, демонструє популяційний ефект такого підходу. За умов виконання сальпінгектомії під час усіх придатних абдомінальних операцій у жінок, які не планують вагітність, частоту раку яєчників можна знизити до 15%, паралельно зменшивши витрати системи охорони здоров'я.

Таким чином, опportunістична сальпінгектомія є прикладом зміщення фокусу з лікування на профілактику одного з найбільш летальних жіночих онкологічних захворювань. Активне залучення загальних хірургів та інтеграція процедури в рутинну практику можуть суттєво знизити тягар раку яєчників і змінити його епідеміологічні особливості.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2026-01-surgery-ovarian-cancers-surgeons.html>

Домашній тест на ВПЛ: останні стандарти та клінічні можливості

Скринінг раку шийки матки (РШМ) у США вступає в нову фазу завдяки офіційному визнанню самостійного забору вагінальних зразків для тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ). Оновлені рекомендації Управління ресурсів і служб охорони здоров'я США (Health Resources and Services Administration, HRSA) дозволяють використовувати самозібрані зразки як повноцінний інструмент скринінгу та зобов'язують більшість приватних страхових компаній покривати таке тестування без доплат для пацієнок. Основна мета змін – подолання скринінгового розриву, адже майже чверть жінок не проходять обстеження вчасно.

Етіологія РШМ практично повністю пов'язана з інфікуванням онкогенними типами ВПЛ, передусім 16 та 18. Захворювання тривалий час може мати безсимптомний перебіг, що робить регулярний скринінг ключовим інструментом профілактики. Згідно з чинними рекомендаціями, жінки віком 21-29 років мають проходити цитологічне дослідження (ПАП-тест) кожні три роки, а у віковій категорії 30-65 років – первинний ВПЛ-тест або комбінований ПАП/ВПЛ-скринінг кожні п'ять років. Уперше для цієї вікової групи офіційно запропоновано альтернативу у вигляді самостійно зібраного вагінального зразка для ВПЛ-тестування.

Клінічний інтерес викликає те, що самозбір зразків демонструє порівнянну діагностичну точність із матеріалом, отриманим медичним персоналом. Дані клінічних досліджень свідчать про чутливість методу на рівні 96% для виявлення ВПЛ. Процедура передбачає введення м'якого аплікатора в піхву з подальшим поміщенням зразка у транспортний контейнер і направленням до сертифікованої лабораторії. Результати передаються пацієнтці та лікарю через захищені цифрові платформи, що забезпечує безперервність медичного супроводу.

Важливим практичним кроком стало схвалення Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) першого домашнього тесту для скринінгу РШМ – Teal Wand. Пристрій дозволяє жінкам віком 25-65 років із групи середнього ризику пройти тестування без використання гінекологічного дзеркала та без візиту до клініки. Водночас тест не рекомендований пацієнткам з анамнезом РШМ, попередніми аномальними результатами обстеження, імунодефіцитними станами або під час вагітності.

Міжнародний досвід, зокрема національні програми Австралії, показує, що впровадження самостійного ВПЛ-тестування суттєво підвищує охоплення скринінгом, особливо серед жінок із низьким рівнем доступу до медичних послуг. Очікується, що запровадження такої системи у США може сприяти офіційному схваленню домашніх тестів на ВПЛ в інших країнах. У перспективі така стратегія може знизити захворюваність і смертність від РШМ за умови чіткого дотримання показань, а також маршрутизації пацієнок із позитивними результатами з метою інтерпретації та подальшого ведення.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2843501>

Фінеренон: досі невідомий напрям лікування передчасної яєчничкової недостатності

Передчасна яєчничкова недостатність (premature ovarian insufficiency – POI) залишається однією з найбільш клінічно складних причин безпліддя в жінок віком до 40 років, а сучасні терапевтичні можливості обмежені корекцією симптомів гіпоестрогенемії. Нова публікація у виданні *Science* презентує результати масштабного дослідження, яке зміщує акцент патогенезу з фолікула на строму яєчника та пропонує принципово новий підхід – терапію антифібротичними препаратами, зокрема фінереноном, уже відомим нефрологам як засіб для лікування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті.

Ключова гіпотеза дослідження полягає в тому, що за POI порушення пов'язані не лише з резервом фолікулів, а й зі зміною мікрооточення – надмірною фіброзною трансформацією строми, яка створює механічні та біохімічні бар'єри для активації дрібних фолікулів. Дефіцит білка Kit-ligand, необхідного для «пробудження» фолікулів, розглядається як наслідок фіброзування.

Щоб знайти препарат, здатний модулювати функцію строми, автори дослідження провели скринінг 1297 лікарських засобів, схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA). Для аналізу вчені використовували культурні моделі мишачих оваріальних клітин. Переважна більшість молекул не вплинули на стан стромального середовища, але фінеренон, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, продемонстрував здатність різко зменшувати колагенове відкладення та відновлювати еластичність тканини.

Моделі in vivo підтвердили ці ефекти: введення фінеренону стимулювало розвиток фолікулів у мишей, які старіли, не погіршуючи якість ооцитів, ембріонального розвитку та здоров'я потомства. Коли незрілі фолікули пересажували у фіброзовані яєчники, структури залишалися неактивними; натомість у середовищі, попередньо «розм'якшеному» фінереноном, фолікули починали рости.

У пілотному клінічному дослідженні за участю 14 жінок із POI застосовували фінеренон у дозі 20 мг двічі на тиждень. У частини пацієнок з'явилися гормонально чутливі антральні фолікули, було отримано зрілі ооцити та створено життєздатні ембріони під час запліднення in vitro. Жодних значущих побічних ефектів не зафіксовано, що дає підстави для подальших масштабніших досліджень.

Науковці також продемонстрували ефективність інших пероральних антифібротичних засобів – нінтеданібу та руксолітинібу, що підтверджує ключову роль саме фіброзу строми як терапевтичної мішені. Такий підхід відкриває можливості для репозиціонування відомих препаратів із прогнозованими профілями безпеки.

Результати дослідження формують новий вектор у лікуванні POI: замість фокусування на прямій стимуляції фолікулів увага зміщується на модифікацію стромального мікрооточення. Антифібротична терапія може стати першою патогенетичною стратегією з потенціалом відновлення фертильності. Якщо результати підтвердяться у великих рандомізованих дослідженнях, це матиме значний вплив на репродуктивну медицину та лікування жіночого безпліддя.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.adz4075>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал



Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, керівник наукової школи кафедри управління охороною здоров'я Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, президент Асоціації сексологів і андрологів України, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.В. Давидова**, д. мед. н., професор, завідувач відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член президії НАМН України, в.о. директора Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, член президії НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова»
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, в.о. директора ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, член президії НАМН України, в.о. директора Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, генеральний директор ДУ «Національний науковий центр фізичної реабілітації, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НУОЗ ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, почесний президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

З М І С Т

АКУШЕРСТВО

Звичне невиношування вагітності: що нового у рекомендаціях SOGC – 2025

Оновлені настанови Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) з діагностики та лікування невиношування вагітності узагальнюють найновіші доказові дані та пропонують чіткі алгоритми для рутинної медичної практики. 10-11

Нові підходи до пренатальної діагностики: можливості штучного інтелекту

Порушення росту плода – як затримка, так і надмірна маса – залишаються серйозною проблемою сучасного акушерства. Традиційна ультразвукова біометрія має обмежену точність, тоді як алгоритми штучного інтелекту демонструють експертний рівень діагностики, скорочують час обстеження вдвічі та досягають прогностичної точності 85-95%. 12

ГІНЕКОЛОГІЯ

Фазове відновлення мікробіому піхви в пацієнок із бактеріальним вагінозом

Проаналізовано причини розвитку та гінекологічно-акушерські наслідки бактеріального вагінозу, досліджено покровоке відновлення вагінального мікробіому й особливості взаємодії таксономічних груп з епітелієм жіночого репродуктивного тракту. 8-9

Ензимотерапія у профілактиці післяопераційних ускладнень при хірургічній корекції пролапсу тазових органів

А.В. Андрієць

Післяопераційний запальний каскад із мікротромбозом, фібриновою депозицією та порушенням мікроциркуляції є ключовим механізмом розвитку ускладнень і рецидиву після хірургічної корекції пролапсу тазових органів. Комплекс дістрепт-ферментів Н46А стрептокінази та стрептодорнази діє безпосередньо на ці механізми та скорочення термінів больового синдрому. 17-18

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Сучасні підходи до вакцинації проти ВПЛ: наукове обґрунтування схем та оновлення Національного календаря щеплень в Україні

Т.Ф. Татарчук, Ф.І. Лапій, Н.А. Володько

Вакцинація проти вірусу папіломи людини є найбільш дієвою опцією первинної профілактики ВПЛ-асоційованих захворювань і важливою складовою глобальної стратегії зниження захворюваності на РШМ. Розглянуто оновлені рекомендації ВООЗ і шляхи оптимізації Національного календаря щеплень з урахуванням віку та імунного статусу пацієнтів. 3

Нові підходи до лікування ожиріння: огляд рекомендацій NICE

Оновлені клінічні настанови Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо боротьби з ожирінням – від профілактики до хірургічного втручання. 5

Тривога, порушення сну та хронічний стрес: нейробиологічні механізми та роль ГАМК-ергічних фітопрепаратів у практиці сімейного лікаря

Патогенез тривожних розладів і пов'язаних із ними порушень сну розглядається крізь призму дисбалансу між двома ключовими нейромедіаторними системами – збуджувальною глутаматергічною та гальмівною ГАМК-ергічною, що має практичне значення для сімейного лікаря. 13

ГАМК-ергічний дисбаланс у жінок: вплив коливань нейростероїдів на розвиток тривоги та інсомнії

О.О. Єфіменко

Гамма-аміномасляна кислота – основний гальмівний нейромедіатор головного мозку, який бере участь у регуляції тривоги, циклу сну, больової чутливості. Трикомпонентний фітокомплекс Персен® має доведену нейробиологічну та клінічну обґрунтованість для застосування в гінекологічній практиці. 15

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Документ розроблений для забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів із гемофілією А. 20-29

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

Видавець: ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Ідентифікатор медіа R30-05251
Передплатний індекс: 89326
Шеф-редактор Анна Хиць

Поштова адреса:
офіс 23а, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com.
Тел.: +380 (95) 117-34-36.

Редакція a.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингу karina@health-ua.com
Відділ передплати
та розповсюдження podpiska@health-ua.com.

Газету віддруковано: ТОВ «ВЕЛ'БТ КОМПАНІ»
вул. Петра Калнишевського, буд. 7, м. Київ, 04159.
Підписано до друку: березень 2026 р.
Замовлення № 2600406.

Загальний наклад – 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи погляди авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «Реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні виробники та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Фазове відновлення мікробіому піхви в пацієнток із бактеріальним вагінозом

Бактеріальний вагіноз (БВ) залишається однією з найбільш поширених і водночас складних для лікування форм вагінального дисбіозу в жінок. Висока частота рецидивів після стандартної антибактеріальної терапії свідчить про обмежену ефективність підходів, спрямованих виключно на ерадикацію умовно-патогенної флори. У статті проаналізовано причини розвитку та гінекологічно-акушерські наслідки БВ, а також досліджено покрокове відновлення вагінального мікробіому зважаючи на фізіологію лактобацил й особливості взаємодії таксономічних груп з епітелієм жіночого репродуктивного тракту. **Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, мікробіом піхви, лактобацили, рецидивуючий бактеріальний вагіноз, біоплівки, пробіотики, Пробізі[®] Феміна.

Дисбіоз вагінального біотопу: виклики стандартної терапії та новий мікробіом-орієнтований підхід

БВ залишається найпоширенішим гінекологічним інфекційним захворюванням, яке вражає 30% жінок у всьому світі та асоціюється з високим ризиком запальних захворювань органів малого таза, передчасних пологів і мимовільних викиднів. Попри високу первинну ефективність стандартної антибактеріальної терапії, у понад 50% пацієнток симптоми рецидивують протягом 6 міс [1, 2]. Дані багаточетрового дослідження в Україні підтверджують, що значна кількість випадків БВ пов'язана з тривалим застосуванням антибіотиків, що додатково ускладнює відновлення нормальної флори [3].

Функціонування жіночого репродуктивного тракту як симбіотичної системи базується на домінуванні *Lactobacillus spp.* (зокрема, *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* та *L. jensenii*), які забезпечують гомеостаз через механізми зниження рН та продукції комплексу органічних кислот і бактеріоцинів [4]. Проте під дією гормональних коливань, імуносупресії або антибіотикотерапії відбувається втрата домінування лактобацил, що ініціює різкі трансформації у складі мікробіоти [5-9].

Клінічна проблема БВ зумовлена здатністю *Gardnerella vaginalis* до формування міцних біоплівок, які стають структурним «каркасом» для колонізації іншими анаеробами та порушують міжклітинну взаємодію у вагінальній флорі [10, 11]. За таких умов стандартна етіотропна терапія часто виявляється неефективною, оскільки не забезпечує розчинення патогенних біоплівок і пригнічує залишки власної мікрофлори, що унеможливає

спонтанне відновлення фізіологічного стану.

Нова логіка вирішення проблеми полягає у впровадженні контрольованого фазового відновлення мікробіому піхви. Оскільки основною причиною високої частоти рецидивів БВ є відсутність контрольованого відновлення вагінального мікробіому після етіотропної терапії, лікувальна стратегія має бути спрямована на покрокове відтворення резервуу корисної мікробіоти та її стабільну адгезію до епітелію.

Фазовий підхід до відновлення дозволяє не лише усунути симптоми, а й сформувати стійкий протирецидивний ефект за рахунок відновлення домінування *Lactobacillus* та стабілізації вагінального метаболізму.

Концепція фазового відновлення вагінального мікробіому

Терапевтичне усунення наслідків і причин БВ передбачає поступове відновлення мікрофлори піхви, що супроводжується посиленням домінування лактобацил та нормалізацією вагінального метаболізму. Процес відновлення відбувається послідовно, з чіткими ранніми й пізніми фазами, які характеризуються різними мікробними та метаболічними змінами. **Складні взаємодії між мікробіотою та динамікою змін синтезу метаболітів вказують на важливість дотримання фазового відновлення мікробіому, де кожен етап функціонально зумовлює формування вагінальної мікрофлори, має свій ключовий штам і не може бути пропущений без втрати стабільності результату** (рисунок) [12].

Перша фаза – стартове відновлення – триває з 1-ї по 15-ту добу лікування і включає три послідовні етапи:

- **Етап формування резервуара (1-5-й день):** характеризується формуванням стартового резервуара корисної мікробіоти за рахунок активації осі «кишечник – піхва». Біологічна суть цього етапу полягає в поповненні кишкового мікробіому, який виступає основним донорським пулом для вагінальної екосистеми [13, 14]. Варто зазначити, що ці механізми були використані для створення та впровадження пероральних пробіотичних продуктів для відновлення мікробіоти піхви. Пероральне вживання пробіотиків є практичним й ефективним рішенням для відновлення вагінального еубіозу [15, 16]. Отже, ефективність транслокації прямо залежить від концентрації та виживаності бактерій у шлунково-кишковому тракті [17].

Використання комплексів із високим титром урогенітально-орієнтованих штамів, таких як Пробізі[®] Феміна, забезпечує необхідну критичну масу лактобактерій для їх подальшого переходу у вагінальний екоотоп.

- **Етап ініціації (6-10-та доба):** транслокація лактобактерій ініціює перші структурні зміни у репродуктивному тракті, що базуються на доведеній відповідності між вагінальною та ректальною мікрофлорою не лише за видовим складом, а й за ідентичністю штамів [18]. Враховуючи варіабельність мікробних та імунних маркерів при БВ, критично важливим є застосування стратегій, що базуються на пероральних пробіотиках із високим

титром саме урогенітально-орієнтованих штамів [19].

Статистичне моделювання підтверджує, що прийом пробіотичних капсул суттєво зменшує чисельність *Gardnerella spp.* [15]. На цьому етапі **штами, що входять до складу комплексу Пробізі[®] Феміна, демонструють свою перевагу – не просто конкурують із патогенами за місця адгезії, а формують власні дисперговані біоплівки, які, на відміну від агресивних структур *Gardnerella spp.*, є основою здорового епітелію** [20].

Таким чином, завдяки специфічній відповідності штамів комплексу урогенітальному біотопу етап ініціації забезпечує активне витіснення патогенів та стабільну нормалізацію рівня вагінального рН [21].

- **Етап домінування (11-15-та доба):** полягає у переважанні лактобацил як ключових регуляторів вагінального еубіозу. Біологічна суть цього етапу передбачає активне витіснення умовно-патогенної та анаеробної флори шляхом конкурентної адгезії, продукування молочної кислоти, бактеріоцинів та модуляції імунної відповіді господаря [15]. Саме на цій стадії **комплекс Пробізі[®] Феміна виступає оптимальним інструментом реалізації терапевтичної мети, оскільки його специфічні штами забезпечують швидке формування первинного кислотного бар'єра та стабілізацію рН на фізіологічному рівні, що надійно обмежує реплікацію патогенних мікроорганізмів** [16]. Клінічне значення даного етапу полягає у суттєвому зниженні ризику раннього рецидиву БВ при пероральному прийомі пробіотиків, що потребує суворого дотримання схеми лікування без переривання курсу навіть на фоні суб'єктивного покращення стану.

Друга фаза триває з 16-ї по 30-ту добу і також передбачає відповідність терапії фізіологічним процесам стабілізації вагінального мікробіому:

- **Етап адгезії (16-20-та доба):** характеризується стабільною колонізацією вагінального епітелію лактобактеріями з формуванням захисної біоплівки. На цій стадії **Пробізі[®] Феміна виступає як оптимальний інструмент терапії, оскільки містить високу концентрацію специфічних штамів (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. fermentum*), які мають клінічно доведену здатність до адгезії саме до вагінального епітелію.**

Лактобактерії прикріплюються до епітелію, утворюючи біоплівки, які створюють надійний захисний бар'єр проти патогенних мікроорганізмів. Ці бактерії використовують синтезовані пептиди та сигнальні молекули для кворум-сенсорики, що у грампозитивних бактерій, таких як *Lactobacillus*, включає аутоіндукцію олігопептидів, які діють як месенджери при побудові біоплівки. Для покращення структури та виживання сформованих біоплівок *Lactobacillus* також продукують ацилглюкозаминоліпони, що забезпечує якісну колонізацію та тривалу локалізацію на вагінальному епітелії [24].

Важливо, що надмірному росту патогенів протидіють саме резидентні лактобактерії комплексу, які створюють біохімічний бар'єр шляхом синтезу антимікробних



Рис. Фазове відновлення мікробіому: ключові штами за етапами

метаболітів, таких як біосурфактанти та імуноглобулін А [25, 26].

Таким чином, на даному етапі відбувається повноцінне відновлення бар'єрної функції вагінального мікробіому, що є стратегічним чинником профілактики рецидивів БВ і суттєвого підвищення колонізаційної резистентності.

• **Етап імунологічного контролю (21-25-та доба):** базується на здатності перорально введених лактобактерій відновлювати місцевий імунітет через імуномодулюючі ефекти та регуляцію експресії мРНК-спільноти. Для досягнення цієї мети комплекс Пробізі[®] Феміна є найбільш обґрунтованим вибором, оскільки містить комбінацію штамів, типових для здорової мікробіоти, що критично важливо для активації регенеративних процесів. У клінічних дослідженнях було встановлено, що колонізація такими видами *Lactobacillus* асоціюється з вищими концентраціями ендотеліального фактора росту судин (VEGF), який відповідає за відновлення тканин слизової оболонки.

Роль цього етапу у зміцненні локального захисту та контролі умовно-патогенної флори підтверджується частішою присутністю захисного інтерлейкіну 17 у зразках із домінуванням лактобацил. Це має принципове значення для індукції нейтрофіло-опосередкованої імунної відповіді щодо позаклітинних мікробів [27]. Завдяки специфічному складу Пробізі[®] Феміна даний етап забезпечує ефективну профілактику надмірного росту *Gardnerella* та *Candida*: лактобактерії комплексу демонструють виняткову адгезію до вагінального епітелію, створюючи стабільний фізичний бар'єр для захисту від патогенів [28].

• **Етап самопідтримки (26-30-та доба):** є завершальною стадією формування стійкої мікробної екосистеми. На цьому етапі домінування фізіологічних штамів забезпечує стабільне підтримання кислотно-рН та ефективну колонізаційну резистентність навіть за впливу негативних зовнішніх чинників. Саме використання комплексу Пробізі[®] Феміна дозволяє відтворити природне різноманіття мікробіому завдяки наявності семи специфічних штамів, що гарантує високу метаболічну активність корисної флори. Молочна кислота і цитолізін, що виробляються лактобактеріями, стимулюють лізис епітеліальних клітин, підвищуючи доступність глікогену для підтримки життєдіяльності симбіонтів. Підкислення вагінального середовища молочною кислотою сприяє подальшій проліферації лактобактерій і пригнічує ріст патогенів, зумовлений інфекційними процесами [29]. Клінічно це проявляється стійкою нормалізацією місцевого імунного гомеостазу та мінімізацією ризику рецидивів. Завдяки глибокій адаптації штамів комплексу до урогенітального тракту сформованій мікробіом зберігає протирецидивний ефект навіть в умовах гормональних коливань, що має принципове значення для досягнення довготривалого клінічного результату [30].

Висновки для клініциста: чому варто змінити підхід

Аналіз сучасної доказової бази та патогенетичних механізмів рецидивування БВ диктує необхідність перегляду стандартних протоколів лікування. Головна зміна, яку лікар має впровадити у практику, — це перехід від короткотривалої ерадикації збудника до тривалого контрольованого відновлення мікробіому піхви. Оскільки стандартна антибактеріальна терапія

у понад 50% випадків завершується рецидивом протягом півроку [1, 2], **стратегічним завданням стає не лише знищення патогенів, а й обов'язкове формування стійкої колонізаційної резистентності.**

Практично це означає, що відразу після або одночасно з етіотропним лікуванням пацієнтці має бути призначений пероральний пробіотичний комплекс. Вибір Пробізі[®] Феміна як основного інструменту терапії є патогенетично обґрунтованим, оскільки його штами здатні до транслокації з кишечника [13, 14] і специфічно адаптовані до колонізації урогенітального тракту [31].

Використання пробіотиків, що містять штами, характерні для природного мікробіому піхви (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. fermentum*), забезпечує ефективніші результати колонізації порівняно з неспецифічними засобами [32].

Найважливішою перевагою препарату є здатність його штамів до міцної адгезії до вагінального епітелію [33] та формування власних захисних біоплівочок через механізми кворум-сенсорики [24]. Це дозволяє витіснити патогенну *G. vaginalis* [33] та відновлювати місцевий імунітет через стимуляцію захисних цитокінів, таких як інтерлейкін 17 [27]. Оптимальна

тривалість курсу (від 2 до 4 тижнів) забезпечує проходження всіх шести фаз відновлення, що, згідно з метааналізами, знижує ризик рецидивів на 40-70% [34, 35].

Таким чином, впровадження фазового підходу з використанням Пробізі[®] Феміна у лікуванні пацієнток із БВ дозволяє забезпечити довготривалий клінічний результат і стабільний імунний гомеостаз.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Катерина Пашинська

Реклама

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

Пробізі[®] Феміна

СТВОРЕНО СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ЖІНОК



ЛАБОРАТОРНО ПІДТВЕРДЖЕНО:



стійкість лактобактерій до рН 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 ХХІ сторінка* №6 (592)/2025 р.
²Жоноляк В.В., Воробей Л.Л., Ткачук Р.Р. ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНИХ ПРОБІОТИКІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ВАГІНАЛЬНОЇ ФЛОРИ. ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ АСОЦІАЦІЇ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ УКРАЇНИ, Випуск 1/2 (33/34) 2014
³Детальну інформацію дивіться у листку-вкладці до дієтичної добавки Пробізі[®] Феміна.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах та інших заходах з медичної тематики. Дієтична добавка до звичайного харчового раціону. Пробізі[®] Феміна не є лікарським засобом. Детальну інформацію див. на упаковці та у листку-вкладці. Виробник: Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед, Індія. Імпортер: ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД», Україна. Електронна пошта: office@organosyn.com.ua | www.organosyn.com.ua. Підписано до друку: квітень 2025 р. Строк дії рекламного матеріалу: 1 (один) рік.

Реклама

ORGANOSYN

Звичне невиношування вагітності: що нового у рекомендаціях SOGC – 2025



Звичне невиношування вагітності – одна з найбільш емоційно виснажливих проблем, з якими стикаються і пацієнтки, і клініцисти. Цей стан потребує не лише глибоких медичних знань для збереження здоров'я жінки, а й уміння підтримати її у складній психологічній ситуації. У грудні 2025 року Товариство акушерів і гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists

of Canada – SOGC) представило оновлені настанови з діагностики та лікування цього стану. Документ узагальнює найновіші доказові дані та пропонує чіткі алгоритми для рутинної медичної практики.

Ключові слова: **звичне невиношування вагітності, хронічний ендометрит, тромбофілія, антифосфоліпідний синдром, аномалії розвитку матки, прогестеронова підтримка, пролактин, левотироксин.**

Що саме слід вважати звичним невиношуванням? Згідно з оновленими критеріями – дві або більше втрати вагітності у терміні до 20 тижнів. Важливий нюанс: тепер враховують і послідовні, і непослідовні втрати, включно з біохімічними вагітностями. Позаматкові та молярні вагітності з цього визначення виключено.

Таке розширення критеріїв має практичне значення. Воно дозволяє розпочати обстеження раніше, не чекаючи третьої втрати. За різними даними, звичне невиношування трапляється в 1-5% жінок. Причини його різноманітні: хромосомні аномалії, вади будови матки, гормональні порушення, імунологічні розлади, тромбофілія, чинники довкілля. Утім навіть після повного обстеження пацієнток значна частина випадків звичного невиношування залишаються етіологічно не визначеними.

Що можна змінити?

Настави акцентують увагу на корекції тих факторів, на які можна вплинути. Надмірна маса тіла підвищує ймовірність втрати вагітності, хоча переконливих доказів того, що схуднення покращує прогноз, поки бракує. Однак є доказові дані щодо користі середземноморської дієти. Вживання алкоголю, канабісу, тютюнопаління, надмірне вживання кави – усе це пов'язано з вищим ризиком невиношування вагітності. Паління діє особливо шкідливо на організм матері через здатність порушувати поділ клітин. То скільки ж кави можна? Не більше 200 мг кофеїну на добу, тобто приблизно дві чашки. Щодо вітаміну D: прямих доказів його впливу на невиношування немає, але з огляду на безпечність і загальну користь призначення цього вітаміну цілком виправдане.

Рекомендація

Медичні працівники повинні оптимізувати модифіковані фактори ризику та підтримувати зменшення вживання психоактивних речовин для мінімізації ранньої втрати вагітності (сильна рекомендація, помірні докази).

Гормональні порушення

Серед ендокринних причин важливе місце посідає дисфункція щитоподібної залози. У жінок зі звичним невиношуванням частіше виявляють гіпотиреоз, тому визначення тиреотропного гормону (ТТГ) є обов'язковим. Примітно, що понад половина аномальних результатів нормалізуються при повторному аналізі, що зумовлено пульсаційним характером виділення цього гормону.

Коли призначати левотироксин? Якщо рівень ТТГ >10 мОд/л одноразово або 4 мОд/л при повторному вимірюванні. У жінок, які отримують замісну терапію і планують вагітність, бажаний рівень ТТГ становить 0,1-2,5 мОд/л. Після підтвердження вагітності дозу препарату збільшують на дві додаткові дози на тиждень, а надалі контролюють кожні 4-6 тижнів.

Рекомендація

Обстеження на захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет та гіперпролактинемію має включати визначення рівнів ТТГ у сироватці крові, глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), глюкози плазми натще або пероральний глюкозолерантний тест (75 г), а також концентрації пролактину в сироватці крові (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Антитіла до тиреоїдної пероксидази виявляють у 10-15% жінок із нормальною функцією щитоподібної залози. Їх наявність дійсно асоціюється зі звичним невиношуванням. Проте немає переконливих даних, що лікування левотироксином у таких випадках покращує результати. Тому рутинне визначення цих антитіл не рекомендоване.

Рекомендація

Позитивні антитіла до тиреоїдної пероксидази не повинні змінювати тактику ведення пацієнтки, якщо рівень ТТГ у неї в межах норми. Рішення щодо лікування має базуватися на показнику ТТГ, а не лише на наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Рекомендація

Клініцисти повинні досягати цільового рівня ТТГ <2,5 мОд/л у пацієнток, які отримують левотироксин і намагаються завагітніти. При позитивному тесті на вагітність дозу левотироксину слід збільшити на дві додаткові дози на тиждень із цільовим показником ТТГ <2,5 мОд/л і його моніторингом кожні 4-6 тижнів (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Кожній пацієнтці слід провести обстеження на цукровий діабет. Можна використати різні підходи: визначення HbA_{1c}, глюкози натще або тест із навантаженням 75 г глюкози. Підвищений рівень HbA_{1c} пов'язаний із вищим ризиком внутрішньоутробної загибелі плода.

Чи слід призначати метформін? При синдромі полікістозних яєчників або порушенні чутливості до інсуліну це доцільно. Однак для профілактики невиношування у жінок без цих станів достатніх підстав для його призначення немає.

Підвищений пролактин також може відігравати роль, особливо якщо він спричиняє недостатність другої фази циклу. Визначати його рівень доцільно у разі нерегулярних менструацій або при виділеннях із грудних залоз. Перед початком лікування слід підтвердити стійке підвищення рівня пролактину й виключити гіпотиреоз як можливу причину.

Рекомендація

Гіперпролактинемія має бути підтверджена перед початком лікування в пацієнток зі звичним невиношуванням (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Хронічний ендометрит

Хронічному ендометриту приділяють дедалі більше уваги. За даними систематичних оглядів, хронічне запалення слизової оболонки матки виявляють у приблизно 30% жінок зі звичним невиношуванням. Діагностика базується на гістологічному дослідженні біоптату з виявленням плазматичних клітин за допомогою маркера CD138. Біопсію краще виконувати у другій фазі менструального циклу, оскільки це зменшує частоту хибнопозитивних результатів.

Лікування передбачає курс антибіотиків широкого спектра дії. Після завершення терапії бажано повторити біопсію, щоб переконатися в її ефективності. Дослідження показують, що після успішного лікування ендометриту ймовірність невиношування знижується.

Рекомендація

Скринінг на хронічний ендометрит для виявлення плазматичних клітин може бути розглянутий у пацієнток зі звичним невиношуванням. Біопсію слід виконувати в лютеїновій фазі (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Тромбофілія: спадкова та набута

Тут принципово важливо розрізнити два різні стани. Спадкова тромбофілія – мутації фактора V Лейдена, протромбіну, дефіцит протеїнів C і S, антифосфоліпідний синдром – за сучасними даними, не пов'язані зі звичним невиношуванням. Масштабне дослідження ALIFE2 не виявило користі від застосування низькомолекулярного гепарину в таких пацієнток. Тому рутинний скринінг цих станів не рекомендований.

Рекомендація

Скринінг на спадкову тромбофілію не слід проводити, за винятком осіб з особистим анамнезом тромбозу або сімейним анамнезом спадкової тромбофілії (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Натомість набута тромбофілія, зокрема з антифосфоліпідним синдромом, є доведеною причиною звичного невиношування. Антифосфоліпідні антитіла порушують кровопостачання плаценти й ушкоджують клітини, що формують плаценту. Для встановлення діагнозу потрібно виявити хоча б один із трьох типів антитіл – антикардіоліпінові, антитіла до β2-глікопротеїну I або вовчаковий антикоагулянт – у поєднанні з тромбозами в анамнезі або акушерськими ускладненнями.

Рекомендація

Скринінг на антифосфоліпідні антитіла рекомендований пацієнткам зі звичним невиношуванням або внутрішньоутробною загибеллю плода після 10 тижнів вагітності за відсутності аномалій плода (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Рекомендація

У пацієнток з антифосфоліпідним синдромом та звичним невиношуванням рекомендовано застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, розпочате до зачаття, та профілактичних доз гепарину після підтвердження внутрішньоматкової вагітності (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Імунологічні чинники

З огляду на дані імунологічних досліджень, настанови не рекомендують рутинне тестування імунних показників у крові та біоптатах ендометрія. Це зумовлено тим, що результати аналізів крові не відображають реального стану слизової оболонки матки. До того ж рівні імунних клітин змінюються протягом менструального циклу, що свідчить про нестатичність картини дослідження.

Рекомендація

Імунологічне тестування не має бути рутинною частиною дослідження при звичному невиношуванні (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Рекомендація

Тестування на целіакію може бути розглянуте у пацієнток зі звичним невиношуванням, однак немає доказів на користь безглютенової дієти у безсимптомних пацієнток (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Внутрішньовенний імуноглобулін, системні глюкокортикоїди, гідроксихлорохін – жоден із цих методів не рекомендований для рутинного застосування. Винятком може бути внутрішньовенний імуноглобулін, який можна розглянути в жінок із чотирма і більше невиношуваннями без встановленої причини, якщо попереднє лікування було неефективним.

Рекомендація

Імуномодулююче лікування не рекомендоване (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Будова матки

Вроджені та набуті аномалії розвитку матки виявляють у 15-42% пацієнток. Серед методів діагностики найточнішим є магнітно-резонансна томографія. На другому місці – тривимірне ультразвукове дослідження, далі – соногістерографія та гістеросальпінгографія. Гістероскопія дозволяє підтвердити діагноз і виявити патологію, яку пропустили при інших обстеженнях.

Рекомендація

Скринінг на анатомічні фактори має бути включений до обстеження при звичному невиношуванні (сильна рекомендація, висока якість доказів), а резекція перегородки матки може бути розглянута у пацієнток зі звичним невиношуванням (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Серед уроджених вад найвищий ризик невиношування пов'язаний із перегородкою в матці. Дво- й однорога матка також підвищують ризик, хоча меншою мірою. Аркуатна форма матки на ризик невиношування не впливає.

Чи допомагає хірургічне видалення перегородки? Єдине рандомізоване дослідження дало неоднозначні результати, проте нещодавній узагальнений аналіз багатьох робіт показав чіткі переваги цієї операції.

Серед набутих змін значення мають внутрішньоматкові зрощення, поліпи та міоми, що виступають у порожниці матки.

Рекомендація

Пацієнтки зі звичним невиношуванням та внутрішньоматковими синехіями повинні пройти гістероскопічний адгезіоліз для підвищення ймовірності зачаття (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Хірургічне розсічення зрощень підвищує шанси на народження дитини, хоча не відомо, чи воно безпосередньо знижує частоту невиношування. Аденоміоз також асоціюється з підвищеним ризиком, але якість наявних доказів низька, і підстав для рекомендації хірургічного лікування цього стану недостатньо.

Генетичні аспекти

Більшість втрат вагітності на ранніх термінах зумовлені випадковими хромосомними аномаліями, найчастіше — нерозходженням хромосом під час поділу клітин. З віком частота таких аномалій у яйцеклітинах зростає. Саме це пояснює стрімке збільшення ризику невиношування в жінок старше 35 років: якщо до цього віку він становить близько 20%, то після 42 років перевищує 50%.

Рекомендація

Дослідження продуктів зачаття слід пропонувати після двох втрат вагітності у I триместрі або після однієї втрати — у II триместрі (з 12-го по 20-й тиждень) для визначення подальшої тактики обстеження та лікування (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Дослідження продуктів зачаття рекомендоване після двох втрат у I триместрі або після однієї втрати — у II триместрі. Це допомагає з'ясувати причину, спланувати подальше обстеження і дати прогноз. Близько 40–60% випадків, які спочатку вважалися ідіопатичними, насправді пов'язані з хромосомними порушеннями у плода.

У 2–5% пар причиною є хромосомні перебудови в когось із батьків — збалансовані транслокації, які не впливають на здоров'я носія, але підвищують ризик для потомства.

Рекомендація

Каріотипування батьків може бути розглянуте після ≥ 3 втрат вагітності у I триместрі (умовна рекомендація, низька якість доказів) або якщо аналіз продуктів зачаття виявив незбалансовані структурні хромосоми чи транслокації (сильна рекомендація, висока якість доказів).

Рекомендація

Слід розглянути преімплантаційне генетичне тестування з метою скорочення часу до народження живої дитини та/або зниження частоти втрат вагітності у пацієнок, де в парі один із партнерів є носієм збалансованої реципрокної або робертсонівської транслокації (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Роль чоловіка

Традиційно звичне невиношування пов'язували переважно з материнськими факторами, проте накопичується дедалі більше даних про вплив з боку батька. Вік чоловіка, метаболічні порушення, хромосомні аномалії, мікрodelції Y-хромосоми — усе це може впливати на ризик. Особливу увагу привертає пошкодження ДНК сперматозоїдів: підвищена фрагментація асоціюється з частішими втратами вагітності.

Ретельний збір анамнезу та огляд чоловіка можуть виявити фактори ризику. Утім доказова база щодо ефективності втручань у таких випадках поки є обмеженою.

Емпіричне лікування

Один із найважливіших висновків документа: психологічна підтримка, заспокоєння та регулярне спостереження за допомогою ультразвукових досліджень на ранніх термінах вагітності доведено покращують результати.

Рекомендація

Психологічна підтримка, серййне спостереження та раннє обстеження слід пропонувати пацієнткам зі звичним невиношуванням для покращення результатів вагітності (сильна рекомендація, помірною якість доказів).

Питання застосування прогестерону залишається дискусійним. Велике дослідження PROMISE не виявило різниці у частоті живонародження при застосуванні вагінального прогестерону порівняно з плацебо у жінок

із невиношуванням без встановленої причини. Натомість дослідження PRISM показало користь прогестерону при кровотечі на ранніх термінах вагітності та анамнезі попередніх втрат.

Найсвіжіший узагальнений аналіз досліджень, з якого виключили відкликани роботи, дійшов висновку: прогестерон, імовірно, підвищує шанси живонародження без збільшення частоти ускладнень для матері або новонародженого. Настанови рекомендують призначати прогестерон жінкам із кровотечею у I триместрі та хоча б однією втратою вагітності в анамнезі. При ідіопатичному невиношуванні можна розглянути профілактичне призначення прогестерону.

Рекомендація

Прогестеронову підтримку слід пропонувати пацієнткам із вагінальною кровотечею у I триместрі та ≥ 1 попередніми втратами вагітності (сильна рекомендація, помірною якість доказів).

Рекомендація

Профілактична прогестеронова підтримка може бути запропонована пацієнткам з ідіопатичним звичним невиношуванням (умовна рекомендація, низька якість доказів).

Ацетилсаліцилова кислота, гепарин, преднізолон при ідіопатичному невиношуванні вагітності ефективності не продемонстрували.

Отже, оновлені настанови SOGC наголошують на необхідності комплексного індивідуального підходу до кожної пацієнтки. Документ чітко окреслює, які обстеження і втручання мають доведену користь, а від яких методів із недостатньою доказовою базою варто утриматися. Не менш важливим є визнання емоційних потреб жінки та застосування співчутливого підходу, що враховує її травматичний досвід. Спільне прийняття рішень лікарем і пацієнткою має бути наріжним каменем лікування, особливо з огляду на те, що оптимальна тактика часто є невизначеною, а значна частина випадків невиношування залишаються без відомої причини. Потрібні подальші дослідження для уточнення ефективності багатьох методів лікування, зокрема застосування прогестерону та імунологічних втручань.

Реферативний огляд підготувала Анна Сочнева

За матеріалами: Motan T., Cockwell H., Elliott J. et al. (2025) Guideline No. 464: Recurrent Pregnancy Loss. J Obstet Gynaecol Can.;47(12):103167. doi:10.1016/j.jogc.2025.103167.



Анкета читача



Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

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» офіс 23а, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04215.

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

Прізвище, ім'я, по батькові:

Спеціальність, місце роботи:

Індекс:

місто:

село:

район: область:

вулиця: будинок:

корпус: квартира:

Телефон контактний:

E-mail:

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

Підпис: _____

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

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Нові підходи до пренатальної діагностики: можливості штучного інтелекту

Порушення росту плода – як затримка, так і надмірна маса – залишаються серйозною проблемою сучасного акушерства, адже асоціюються з перинатальними ускладненнями та віддаленими наслідками для здоров'я дитини. Традиційна ультразвукова біометрія має обмежену точність через залежність від досвіду оператора, тоді як алгоритми штучного інтелекту (ШІ) демонструють експертний рівень діагностики, скорочують час обстеження вдвічі та досягають прогностичної точності 85-95%. Ці технології актуальні не лише для акушерів-гінекологів, а й для спеціалістів ультразвукової діагностики, неонатологів, ендокринологів і генетиків, оскільки забезпечують точніше прогнозування ризиків та персоналізований підхід до ведення вагітності.

Ключові слова: пренатальна діагностика, штучний інтелект, порушення росту плода, затримка росту плода, макросомія плода, внутрішньоутробна затримка росту плода, великий для гестаційного віку плід, малий для гестаційного віку плід.

Біометричні вимірювання за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) відіграють ключову роль в оцінці розрахункової маси плода, а отже – у визначенні характеру його внутрішньоутробного росту. Затримка росту плода (ЗРП), малий для гестаційного віку (МГВ) і великий для гестаційного віку (ВГВ) плід, а також макросомія – це приклади порушень росту, які рутинно виявляють під час УЗД. Попри те що ультразвукова діагностика є доступним, безпечним і відносно недорогим методом, її точність суттєво залежить від досвіду лікаря. Це призводить до значної варіабельності вимірювань, хибних діагнозів і непотрібних медичних втручань.

Крім того, такі материнські чинники, як ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, тютюнопаління та аутоімунні захворювання, визнано вагомими факторами порушення внутрішньоутробного розвитку. Їх аналіз не менше важливий для встановлення правильного пренатального діагнозу.

За глобальними оцінками 2020 року, у світі народилося 23,4 млн немовлят із малою для гестаційного віку масою. Хоча цей термін стосується виключно розмірів плода (розрахункова маса <10-го перцентилу) і включає конституційно малих, але здорових дітей, такі плоди мають підвищений ризик порушень нейророзвитку, метаболічного синдрому та захворювань легень у підлітковому й дорослому віці. На відміну від цього ЗРП передбачає патологічне обмеження росту, яке діагностують не лише за малими розмірами (часто розрахункова маса <3-го перцентилу), а й за порушенням швидкості росту або доплерівськими ознаками плацентарної недостатності.

Водночас протилежний спектр порушень росту набуває дедалі більшої актуальності. За останні десятиліття поширеність ВГВ плода зросла до 15-20% в економічно розвинутих країнах. Макросомія (≥ 4000 г) зустрічається у приблизно 15-20% плодів при гестаційному цукровому діабеті та у 40-45% – при цукровому діабеті 1 типу. Окрім ускладнень під час пологів (дистоція плечиків, пологова травма), діти, народжені з ВГВ або з макросомією, мають вищу ймовірність розвитку кардіометаболічних розладів у дорослому віці.

Рання та точна діагностика на основі ультразвукових вимірювань, материнських характеристик та інших потенційно корисних маркерів (біохімічних, метаболічних або генетичних) має першорядне значення в пренатальному веденні порушень росту плода. Впровадження спеціально розроблених застосунків ШІ обіцяє покращити пренатальне виявлення плодів із порушеннями внутрішньоутробного росту. Такі досягнення здатні вдосконалити стратегії антенатального ведення, покращуючи перинатальну допомогу та найближчі й віддалені неонатальні наслідки.

Затримка росту плода

ЗРП означає, що плід не досягає свого генетично детермінованого потенціалу росту, часто внаслідок основної патології – плацентарної недостатності, дефіциту нутрієнтів, гіпертензивних розладів або аномалій плода. Згідно з Дельфійським консенсусом, діагноз ЗРП встановлюють на підставі ультразвукової розрахункової маси плода або окружності живота <10-го перцентилу для гестаційного віку, патологічних доплерівських даних або значного зниження швидкості росту плода.

Багатофакторний патогенез ЗРП передбачає, що ідеальний діагностичний інструмент має поєднувати материнські характеристики, генетичні/біохімічні дані разом із біометрією плода та оцінкою доплерівської хвилі. На відміну від традиційних методів оцінки, алгоритми машинного навчання (МН) використовують великі набори материнських

і фетальних параметрів. Дослідники проаналізували материнські характеристики та біохімічні маркери з використанням моделей методу опорних векторів (МОВ) та багатоваріантного перцептрона (БШП) для виявлення ЗРП. Їхні результати продемонстрували прогностичну точність 95,5% та 88,5% для алгоритмів МОВ і БШП відповідно.

Розроблено алгоритм для прогнозування ЗРП, де метод відбору ознак на основі кореляції обрав панель метаболітів, яка досягла площі під кривою операторної характеристики приймача (AUC) 0,90 із чутливістю 0,87 та специфічністю 0,83. Алгоритм на основі ШІ виявив численні змінені метаболічні шляхи, що позитивно корелювали із ЗРП, включаючи бета-окиснення, окиснення жирних кислот із розгалуженим ланцюгом, цикл сечовини, біосинтез фосфоліпідів, деградацію лізину, а також метаболізм жирних кислот, триптофану та метіоніну.

Моделі ШІ, що використовують біохімічні маркери (мережі, навчені на плацентарних протеїнах, материнських метаболітах і запальних цитокінах), стабільно демонструють високу прогностичну точність для ЗРП, часто перевищуючи 85-90%.

Окрім материнських характеристик і біометрії плода, патологічний кровотік у матково-плацентарно-плодовій системі має вирішальне значення для діагностики та ведення ЗРП. Підходи МН, застосовані до індексів доплерівської хвилі маткової або пуповинної артерії, досягли високої дискримінаційної ефективності, причому деякі моделі перевищили 90% точності. Найвищу точність показала модель класифікації через регресію (90,6%), яка поєднує обрізане дерево рішень із згладженими лінійними моделями. Детальний аналіз виявив, що модель, яка використовувала найнижчий індекс пульсації маткової артерії, була точнішою порівняно з моделями на основі середнього індексу.

З метою застосування генетичних даних для точної діагностики ЗРП розроблено дві моделі, що аналізують дані профілювання нуклеосом безклітинної ДНК. Аналіз їхніх результатів свідчить, що профілювання нуклеосом та класифікатори на основі промоторів можуть прогнозувати ЗРП із помірною точністю (AUC $\sim 0,78-0,80$). Модель на основі МОВ використовувала дані низькопокривного повногеномного секвенування від 810 вагітних жінок. Комбінація із 14 генів досягла найвищої точності після перехресної валідації з виключенням одного зразка з AUC 0,8 та точністю 81,8%.

Малий для гестаційного віку плід

Згідно з визначенням, діагноз МГВ встановлюється виключно на підставі статистичного відхилення розмірів плода відносно референтної популяції. Зазвичай його констатують, коли розрахункова маса плода <10-го перцентилу стандартизованих референтних кривих. Приблизно 40% плодів із розрахунковою масою <10-го перцентилу є конституційно малими, але здоровими. Як наслідок, МГВ відображає варіацію розмірів плода, а не патологічний стан як такий. Натомість ЗРП становить патологічний стан, часто зумовлений гіпоксією або недостатнім надходженням поживних речовин, що не обов'язково асоціюється зі зниженою масою плода.

Нові підходи глибокого навчання мають потенціал для виявлення складних ознак на ультразвукових зображеннях, забезпечуючи точнішу діагностику МГВ порівняно з традиційними методами, що ґрунтуються виключно на базовій біометрії. Сучасні стратегії ШІ для оцінки росту плода переважно спираються на автоматизовані біометричні вимірювання, включення материнських характеристик або

поєднання ультразвукових фетальних вимірювань із материнськими факторами.

Розроблено модель, засновану виключно на сонографічних зображеннях, яка продемонструвала значно вищу чутливість у виявленні МГВ порівняно з оцінками за формулою Хедлока, отриманими досвідченими лікарями. Модель навчено на понад 433 тис. зображень із понад 65 тис. обстежень, що дало чутливість 70% (0,69-0,71) проти 58% (0,56-0,59) для формули Хедлока при специфічності 91%. В іншому ретроспективному аналізі даних II триместру, включаючи материнські демографічні показники та ультразвукові параметри, моделі МН прогнозували МГВ при народженні зі значно вищою точністю (70%) порівняно зі стандартними клінічними настановами (64%), при цьому індекс пульсації маткової артерії та товщина шийної складки виявилися значущими предикторами.

Макросомія плода та великий для гестаційного віку плід

Згідно із загальноприйнятими визначеннями, макросомія плода констатується, якщо розрахункова маса >4000 г незалежно від терміну гестації. Раннє та точне виявлення надмірного росту плода залишається складним завданням, оскільки традиційні діагностичні методи, передусім ультразвукова біометрія, мають обмежену точність у прогнозуванні надмірної маси при народженні, особливо при вагітностях, ускладнених діабетом. ВГВ, навпаки, описує плід, чия розрахункова маса визначається ≥ 90 -го перцентилу для даного гестаційного віку, а отже, не обов'язково >4000 г.

Як уже зазначалося, УЗД є основним методом виявлення вагітностей із ризиком макросомії або ВГВ плода. Дані великого когортного дослідження приблизно 67 тис. вагітностей показали, що УЗД між 35+0 та 36+6 тижнями гестації досягло AUC 0,861 для виявлення ВГВ плода. Автори трьох систематичних оглядів, які оцінювали точність УЗД у прогнозуванні макросомії або ВГВ, повідомляють про позитивні коефіцієнти правдоподібності: 7,8, 5,1 та 8,74. Загалом, ці дані свідчать, що УЗД має помірну діагностичну цінність для виявлення надмірного росту плода.

Моделі ШІ для прогнозування макросомії демонструють стабільне покращення точності при інтеграції материнських демографічних показників, метаболічних параметрів та ультразвукових даних.

У великому ретроспективному дослідженні алгоритми МН, що інтегрували материнські характеристики, метаболічні параметри та ультразвукові вимірювання плода, досягли вищої прогностичної ефективності порівняно зі стандартними підходами на основі формули Хедлока, зі специфічністю 82% та AUC 0,95. Аналіз 2023 року показав, що модель МН на основі материнських клінічних характеристик (вік, індекс маси тіла, статус гестаційного діабету) прогнозувала макросомію з AUC 0,88, чутливістю 83,5% та специфічністю 80,3%, при цьому інструменти пояснюваності виявили значну цінність індексу маси тіла до вагітності, прибавки ваги матері та показника окружності живота плода.

Отже, ШІ демонструє значний потенціал для трансформації виявлення та ведення порушень росту плода, досягаючи точності на рівні клініциста поряд із більшою ефективністю. Завдяки інтеграції біометричних, материнських та візуалізаційних даних ШІ може забезпечувати ранню діагностику, індивідуалізований моніторинг і ширший доступ до якісної пренатальної допомоги. Проте трансляція ШІ у повсякденну практику залежатиме від масштабної валідації, надійної інфраструктури та чітких етичних і правових рамок. Якщо ці виклики будуть подолані, ШІ може стати наріжним каменем персоналізованої перинатальної медицини, що дозволить суттєво покращити материнсько-фетальні наслідки.

Реферативний огляд підготувала **Юлія Коваль**

За матеріалами: Lugowski F., Babińska J., Stanirowski P.J. (2026) Application of artificial intelligence in diagnosis and management of fetal growth disorders: a comprehensive review. *Front. Med.* 12:1737391. doi: 10.3389/fmed.2025.1737391.

Тривога, порушення сну та хронічний стрес: нейробиологічні механізми та роль ГАМК-ергічних фітопрепаратів у практиці сімейного лікаря

Хронічний стрес – це не просто психологічний стан, а системна нейробиологічна реакція з чіткими молекулярними корелятами. З позицій нейрохімії патогенез тривожних розладів і пов'язаних із ними порушень сну розглядається насамперед крізь призму дисбалансу між двома ключовими нейромедіаторними системами: збуджувальною глутаматергічною та гальмівною ГАМК-ергічною. Розуміння цього механізму є важливим не лише для невролога чи психіатра – воно має практичне значення для сімейного лікаря, який щодня стикається з пацієнтами, що скаржаться на тривогу, безсоння, неможливість розслабитися і «вимкнути» думки.

Ключові слова: тривога, порушення сну, хронічний стрес, гамма-аміномасляна кислота, мультитаргетний підхід, фітотерапія, валеріана, меліса, м'ята перцева, Персен®, магній.

Доведено, що тривожні розлади виникають внаслідок дисфункції модуляції мозкових кіл, які регулюють емоційні відповіді на потенційно загрозливі стимули [1]. Ці кола охоплюють висхідну активність мигдалеподібного тіла, яке сигналізує про присутність загрози, та низхідні контрольні механізми з боку префронтальної кори. При хронічному стресі цей баланс порушується: зростає активність глутаматергічної передачі при одночасному зниженні ГАМК-ергічного тону. Результатом є стан нейронної гіперзбудливості, коли мозок «застрягає» у режимі готовності до небезпеки – навіть за її відсутності [1].

Клінічно цей нейромедіаторний дисбаланс проявляється цілком типовою картиною: нав'язливі думки, м'язове напруження, тремор, тахікардія та пітливість, спазми шлунково-кишкового тракту, труднощі із засинанням і поверхневий фрагментований сон. Усі ці симптоми є ланками єдиного порочного кола, де глутаматергічна гіперзбудливість підтримує тривогу, а тривога поглиблює фрагментацію сну, що, своєю чергою, ще більше дисрегулює нейромедіаторний баланс [1]. Саме тому призначення будь-якого снодійного без корекції тривожної компоненти є неповноцінним терапевтичним рішенням.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), як основний гальмівний нейромедіатор центральної нервової системи, здійснює свій вплив переважно через іонотропні ГАМК_A-рецептори. Саме останні є мішенню для бензодіазепінів, барбітуратів і загальних анестетиків. Проте синтетичні модулятори цих рецепторів несуть відомі ризики: залежність, синдром відміни, когнітивні побічні ефекти та ранкова седація. Тому пошук засобів, що відтворюють ГАМК-ергічний ефект без цих недоліків, є актуальним напрямом фармакології [1].

Три точки прикладання на ГАМК-ергічній осі

Персен® (виробництво компанії Zentiva) являє собою трикомпонентний фітопрепарат, де кожна складова – валеріана, меліса та м'ята перцева – має власний механізм дії, що доповнює дію двох інших. Персен® – більше, ніж просто валеріана. Це комплексна дія для спокою. Така архітектура забезпечує те, що у фармакології позначають як мультитаргетний підхід: вплив одночасно на кілька ланок патогенезу за прийнятного профілю безпеки. Персен® м'яко знімає напругу, допомагає зосередитися та підтримує внутрішній баланс без звикання. У здорових людей молодого та середнього віку меліса сприяє покращенню концентрації уваги, підвищенню швидкості переробки інформації, зниженню тривожності, що позитивно позначається на когнітивній продуктивності [2].

Валеріана (Valeriana officinalis)

Систематичний огляд і метааналіз N. Shinjo et al. (2020), що охопив 60 досліджень із сукупною вибіркою 6894 учасники, підтверджує: кореневище валеріани та її екстракти достовірно покращують суб'єктивну якість сну та знижують рівень тривоги [3]. Ключову роль у фармакодинаміці екстракту валеріани відіграє комплекс біологічно активних речовин, серед яких провідне місце посідає валеренова кислота: вона діє як позитивний алостеричний модулятор ГАМК_A-рецепторів (зокрема, їхніх $\beta 2/\beta 3$ -субодиниць).

Меліса (Melissa officinalis)

В огляді клінічної ефективності та переносимості меліси I.M. Mathews et al. (2024) зазначають, що цей вид демонструє переконливий профіль впливу на психологічне благополуччя, тривогу і сон [4]. Розмаринова кислота, один із ключових поліфенолів меліси, інгібує фермент ГАМК-трансаміназу, який безпосередньо каталізує розщеплення ГАМК у синаптичній щільності. Інгібування цього ферменту веде до підвищення концентрації ГАМК у синапсі, тобто чинить ефект, комплементарний щодо дії валеріани: перша модулює рецептор, друга збільшує доступність ліганду [4].

Меліса – це ключовий компонент, який працює на емоційний стан, а не на сонливість. Вона має анксіолітичний ефект, впливає на емоційну лабільність, покращує стрес-толерантність [5].

М'ята перцева (Mentha piperita)

В огляді фізіологічних ефектів і безпечності олії м'яти перцевої V.P. Chumpritazi et al. (2018) показали, що ментол здатен блокувати кальцієві канали гладком'язових клітин, реалізуючи виражену спазмолітичну дію [6]. Цей механізм принципово відрізняється від ГАМК-ергічного впливу перших двох компонентів: він спрямований на усунення соматичних проявів стресу – абдомінального дискомфорту, спазмів, нудоти. У практиці сімейного лікаря цей ефект є важливим, оскільки значна частина пацієнтів із тривогою звертаються саме через шлунково-кишкові скарги, не пов'язуючи їх із психоемоційним станом [6]. Таким чином, м'ята замикає терапевтичне коло: тоді як валеріана та меліса усувають нейробиологічну основу тривоги, м'ята ліквідує її периферичні прояви.

Синергія компонентів проти монотерапії

Логіка мультитаргетного підходу має надійне клінічне підтвердження. Зокрема, J. Cases et al. (2011) у своєму дослідженні вивчали вплив екстракту меліси у пацієнтів із легкими й помірними тривожними розладами та порушеннями сну. Результати продемонстрували достовірне зниження рівня клінічної тривоги та суттєве поліпшення якості сну на фоні прийому цього фітопрепарату [7]. Своєю чергою, поєднання меліси з валеріаною в одній формі створює потужний синергічний ефект. З нейрофармакологічної точки зору підвищення синаптичної концентрації ГАМК через інгібування ГАМК-трансамінази розмариновою кислотою (дія меліси) ідеально доповнюється прямою модуляцією ГАМК_A-рецепторів валереновою кислотою (дія валеріани). Такий взаємопідсилюючий механізм забезпечує синергічний клінічний ефект, дозволяючи впливати на різні ланки патогенезу тривоги одночасно і досягати результату, який перевершує дію окремих компонентів [7].

У своєму систематичному огляді 60 досліджень N. Shinjo et al. (2020) також звертають увагу на те, що терапевтичний ефект оптимізується при поєднанні компонентів порівняно з монопрепаратами [3]. Це відповідає загальній фармакологічній концепції: при однаковому клінічному результаті комбінована терапія дозволяє використовувати нижчі дози кожного компонента, що сприятливо позначається на профілі переносимості.

З практичної точки зору важливо диференціювати форми препарату залежно від клінічної ситуації. Персен® у стандартній формі призначений для денного контролю тривоги та вегетативних проявів стресу і має мінімальний ризик денної седації порівняно із синтетичними аналогами, що дозволяє застосовувати його пацієнтам, які зберігають професійну активність. Персен® форте розрахований передусім на корекцію нічного сну і показаний при переважанні інсомнічних скарг.

Клінічна ефективність: що каже доказова база

На сьогодні доказова база для валеріани є однією з найбільш розроблених серед фітопрепаратів нейропсихіатричного профілю. Метааналіз S. Bent et al., що включав 16 рандомізованих контрольованих досліджень, встановив імовірність покращення сну при прийомі валеріани порівняно з плацебо на рівні 1,8 (95% довірчий інтервал 1,2-2,9) [8]. Цей показник свідчить про те, що шанси суб'єктивного покращення сну в пацієнтів, які приймають валеріану, майже вдвічі вищі, ніж у групі плацебо [8].

Паралельно N. Shinjo et al. (2020) підтвердили достовірний позитивний вплив валеріани на суб'єктивну якість сну та рівень тривоги за прийнятного профілю безпеки [3]. Важливо, що в жодному із включених досліджень не було зафіксовано серйозних небажаних ефектів або ознак залежності, що принципово відрізняє валеріану від синтетичних снодійних.

Схема застосування Персен® передбачає мінімальний курс тривалістю два тижні та оптимальний – чотири тижні. Ця умова є принциповою для правильного налаштування терапевтичних очікувань пацієнта: препарат не є снодійним

одноразової дії, його ефект наростає поступово в міру стабілізації ГАМК-ергічного тону. Відсутність ранкової седації та когнітивних порушень – клінічно підтверджені характеристики, що відрізняють Персен® від бензодіазепінів та інших препаратів [3, 8]. Пацієнт, який приймає Персен®, прокидається бадьорим і здатним до повноцінної денної активності – що для більшості амбулаторних хворих є вирішальним критерієм.

Порівняння із синтетичними засобами та магнієм: коли що обирати

У контексті алгоритму ведення пацієнта з легкими та помірними тривожними розладами або порушеннями сну фітопрепарати становлять першу лінію терапії. Перевага перед бензодіазепінами та Z-препаратами ґрунтується на кількох клінічно значущих відмінностях: відсутності ризику формування залежності та синдрому відміни, відсутності когнітивних побічних ефектів, відсутності ранкової седації та збереженні психомоторних функцій протягом дня [3]. Ці переваги роблять Персен® особливо привабливим у практиці сімейного лікаря, де типовий пацієнт із тривогою чи інсомнією – це людина середнього або старшого віку з кількома супутніми захворюваннями, яка вже отримує декілька препаратів, а отже, має підвищений ризик лікарських взаємодій і побічних ефектів.

Окремо слід розглянути роль магнію – мінералу, якому також приписують анксіолітичні властивості. N.V. Boyle et al. (2017) у систематичному огляді ефектів добавок магнію на суб'єктивну тривогу та стрес показали, що магній дійсно ефективний, проте переважно в пацієнтів із тривогою, пов'язаною з дефіцитом цього елемента, – зокрема, при передменструальному синдромі (ПМС) або артеріальній гіпертензії [9]. Принциповою відмінністю є те, що магній діє як мінеральний коректор нейронної збудливості, тоді як валеріана та меліса є прямими ГАМК-ергічними модуляторами. Ці два підходи не конкурують між собою: при підтвердженому дефіциті магнію можливе та обґрунтоване одночасне призначення обох засобів [9].

Таким чином, вибір між Персен® та препаратами магнію визначається передусім клінічним контекстом. Якщо у пацієнта переважають нейробиологічно-опосередковані прояви тривоги та порушення сну без очевидного зв'язку з дефіцитом мікроелементів – Персен® є більш патогенетично обґрунтованим вибором. Якщо ж анксіозність розвивається на фоні дефіциту магнію, при ПМС або артеріальній гіпертензії – магній слід включати до схеми терапії незалежно від призначення фітопрепарату. Валеріана в Персені та магній діють на одні й ті самі ключові біологічні системи сну, але з різних сторін. Це зумовлює адитивний, а подекуди синергічний ефект [9].

Висновки для практики сімейного лікаря

Пацієнт із хронічним стресом, тривогою та порушеннями сну приходиться до сімейного лікаря набагато раніше, ніж потрапляє до психіатра чи невролога. Саме тому розуміння нейробиологічних механізмів цих станів та наявність обґрунтованих терапевтичних інструментів є невід'ємною частиною компетентності лікаря первинної ланки.

Порочне коло патогенезу, де глутаматергічна гіперзбудливість індукує клінічну тривогу, яка, своєю чергою, призводить до фрагментації сну, є реальним нейробиологічним феноменом [1]. Розірвати це коло можна шляхом фармакологічного відновлення ГАМК-ергічного гальмування, і саме це забезпечує комбінований фітопрепарат на основі валеріани, меліси та м'яти перцевої. Кожен із компонентів Персен® має власну «точку прикладання»: валеренова кислота (валеріана) через алостеричну регуляцію потенціалу ГАМК_A-рецепторів [3], розмаринова кислота (меліса) через інгібування ГАМК-трансамінази підвищує концентрацію ендогенної ГАМК [4], а ментол (м'ята перцева) через блокаду кальцієвих каналів гладких м'язів усуває периферичні соматичні прояви стресу [6].

Отже, високий профіль безпеки, відсутність залежності, когнітивних порушень та ранкової седації роблять Персен® препаратом вибору для лікування легких і помірних тривожних розладів та порушень сну у практиці сімейного лікаря.

Список літератури – у редакції.

Підготувала **Юлія Коваль**

Реклама

ПЕРСЕН® форте

КРОК ДО СПОКОЮ



Коли
зумовлене стресом
нервове напруження*
впливає на жіноче здоров'я,
може знадобитися підтримка.



*Мається на увазі напруження, викликане стресом, як симптом неврозу.

Склад: 1 капсула містить екстракту валеріани (коренів) водно-етанольного сухого (Valeriana officinalis L., radix, extractum hydroalcoholicum siccum) (4-7:1) (екстрагент – етанол 70 % (об/об)) – 87,5 мг; екстракту листя меліси сухого (Melissa officinalis L., folium, extractum siccum) (3-6:1) (екстрагент – етанол 50 % (об/об)) – 17,5 мг; екстракту листя м'яти перцевої сухого (Mentha piperita L., folium, extractum siccum) (3-6:1) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) – 17,5 мг, а також інші речовини. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції з медичного застосування. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2019 №2109. Реєстраційне посвідчення № UA/2838/02/01. Зміни внесено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.03.2026 № 298.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості та можлива побічна дія, наведена в інструкції для медичного застосування. Препарат застосовують при неврозах, коли прийом сильнодіючих заспокійливих засобів недоцільний. Показання для його застосування визначені винятково на основі довготривалого досвіду застосування. Реклама

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

ZENTIVA

О.О. Єфіменко, д. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

ГАМК-ергічний дисбаланс у жінок: вплив коливань нейростероїдів на розвиток тривоги та інсомнії



Жіноча репродуктивна система перебуває в тісній функціональній залежності від стану центральної нервової системи, насамперед – від балансу гальмівних нейромедіаторних систем. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним нейромедіатором головного мозку, роль якої у регуляції тривоги, циклу сну, больової чутливості та нейроендокринної функції детально висвітлена в сучасній літературі. Разом із тим специфіка жіночої фізіології, як-от циклічні коливання рівнів нейростероїдів, схильність до дисрегуляції осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники» та висока поширеність тривожно-больових синдромів у гінекологічній практиці, зумовлює особливу актуальність терапевтичних підходів, спрямованих на відновлення ГАМК-ергічного тону.

Ключові слова: нейромедіаторний дисбаланс, гамма-аміномасляна кислота, валеріана, меліса, м'ята перцева, передменструальний синдром, дисменорея, інсомнія, перименопауза, ендометріоз, фітотерапія.

Нейробиологія стресу в жінок: роль ГАМК-системи

Жіночий мозок відрізняється підвищеною чутливістю до коливань ГАМК-ергічного тону, що пов'язано з циклічними змінами рівнів нейростероїдів [1]. Зокрема, алопрегнанолон – активний метаболіт прогестерону – є потужним позитивним алостеричним модулятором ГАМК_A-рецепторів [2]. Зменшення його концентрації в лютеїнову фазу менструального циклу призводить до зниження ГАМК-ергічного тону, що клінічно проявляється симптоматикою передменструального синдрому (ПМС) і передменструального дисфоричного розладу (ПМДР) [3]. Відповідно до даних P. Nuss, зміни субодиночного складу ГАМК_A-рецепторів безпосередньо пов'язані з розвитком ПМДР [4].

Ця залежність між нейростероїдним статусом та рецепторною чутливістю пояснює, чому гормональні коливання, характерні для жінок репродуктивного та перименопаузального віку, так часто супроводжуються тривогою, інсомнією та вегетативною лабільністю [5]. I. Agora et al. показали, що порушення ГАМК-ергічної передачі при тривожних розладах реалізується через зміну активності рецепторних субодиночок і порушення синаптичного балансу збудження та гальмування [6]. Хронічний стрес активує вісь «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники» і через тривале підвищення продукування кортизолу пригнічує пульсовану секрецію гонадотропін-релізінг-гормону [7], що лежить в основі функціональної гіпоталамічної аменореї. Таким чином, дисрегуляція ГАМК-системи є не лише наслідком, а й чинником підтримки репродуктивної дисфункції [4, 6].

Гінекологічні стани з клінічно значущим нейромедіаторним дисбалансом

ПМС і ПМДР є найбільш наочним прикладом залежності гінекологічної симптоматики від стану ГАМК-ергічної системи [8]. Лютеїновий дефіцит алопрегнанолону призводить до зниження ГАМК-ергічного тону, що клінічно виражається емоційною лабільністю, тривогою, порушеннями сну та абдомінальними спазмами. Поширеність ПМС серед жінок репродуктивного віку коливається від 60 до 70% у різних популяціях [9]. Таким чином, обсяг гінекологічної проблеми є значним, що зумовлює необхідність розробки ефективних і безпечних терапевтичних стратегій.

Ендометріоз становить окрему клінічну проблему з позицій нейробіологічного підходу. Хронічний тазовий біль і тривога формують порочне коло взаємного підсилення через сенсibilізацію ноцицептивних шляхів та центральні механізми підтримки больового синдрому.

Періоди перименопаузи супроводжуються зниженням рівня естрогенів, що змінює чутливість ГАМК_A-рецепторів і призводить до розвитку тривоги, вегетативних симптомів та інсомнії [4]. За різними даними, близько 56% жінок у постменопаузі страждають на порушення сну, що суттєво знижує якість життя [5]. Функціональна гіпоталамічна аменорея формується на фоні хронічного стресового навантаження, яке через надмірну активацію осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники» пригнічує синтез гонадотропних гормонів [10]. Разом із тим нормалізація ГАМК-ергічного тону розглядається як одна з точок терапевтичного впливу, здатних сприяти відновленню нейроендокринної регуляції.

Механізми дії фітотерапії

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*) діє насамперед через пряму модуляцію ГАМК_A-рецепторів, компенсуючи дефіцит ГАМК-ергічного тону в лютеїнову фазу

та в перименопаузі. Систематичний огляд і метааналіз N. Shinjo et al., що охопив 60 досліджень (n=6894), підтвердив ефективність валеріани в покращенні суб'єктивної якості сну та зниженні тривоги; при цьому аналіз досліджуваних підгруп виявив, що результати були значущо кращими при дозах ≥ 530 мг і тривалості курсу ≥ 4 тижні [11]. Важливо, що у цьому ж огляді зазначено: поєднання валеріани з мелісою при застосуванні в жінок у менопаузі сприяло достовірному покращенню сну порівняно з монотерапією валеріаною [11, 12].

Меліса лікарська (*Melissa officinalis*) реалізує анксиолітичний ефект через пригнічення ГАМК-трансамінази [13] – ферменту, що каталізує деградацію ГАМК, – тим самим підвищуючи концентрацію нейромедіаторів у синаптичній щільності. Паралельно меліса модулює холін- і серотонінергічну системи, що вказує на широту її нейрофармакологічної дії [14]. У систематичному огляді терапевтичних застосувань меліси в жінок, що охопив 15 досліджень, Z. Alimoradi et al. (2023) встановили, що *Melissa officinalis* є ефективною в купіруванні болю при первинній дисменореї, покращенні симптомів ПМС та корекції стану після пологів [15].

Клінічні дані щодо ефективності меліси при ПМС у жінок є послідовними в кількох незалежних дослідженнях. У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), проведеному за участю 100 школярок, призначення 1200 мг екстракту *Melissa officinalis* щоденно протягом трьох послідовних менструальних циклів забезпечило достовірне ($p < 0,001$) зниження середнього бала ПМС-симптоматики – з $42,56 \pm 15,73$ до $13,90 \pm 10,22$ на третьому місяці лікування [16].

М'ята перцева (*Mentha piperita*) чинить спазмолітичний та анальгетичний ефекти через кілька механізмів: блокаду кальцієвих каналів гладком'язових клітин та активацію холодових рецепторів TRPM8. Цей подвійний механізм є патогенетично значущим для гінекологічної практики. У подвійному сліпому перехресному РКД, проведеному за участю 127 студенток із первинною дисменореєю, пероральний прийом м'ятних капсул зумовлював достовірне зниження тривалості та вираженості менструального болю за візуально-аналоговою шкалою. Автори дійшли висновку, що м'ята може розглядатися як безпечна альтернатива для контролю симптомів дисменореї з огляду на кращий профіль переносимості порівняно з нестероїдними протизапальними препаратами [17]. Систематичний огляд (*Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 2025), який охопив п'ять РКД із загальною вибіркою 499 учасниць, підтвердив зниження інтенсивності болю при дисменореї та ПМС під впливом м'яти перцевої [18].

Синергія комбінованої терапії

Клінічним втіленням такої раціональної комбінації є препарати **Персен®** та **Персен® форте** (виробництво компанії Zentiva). Поєднання трьох рослинних екстрактів у єдиній рецептурі забезпечує мультитаргетний вплив, що є особливо цінним у гінекологічних пацієнток із коморбідністю психоемоційних і больових симптомів. Нейромедіаторний вплив препарату (ГАМК-ергічна модуляція валеріаною та мелісою) та його соматичний ефект (спазмолітична дія м'яти) працюють синергічно, одночасно коригуючи різні патогенетичні ланки.

Системний аналіз клінічних ефектів меліси, проведений I.M. Mathews et al. (2024), підтвердив, що поєднання меліси з валеріаною в дітей шкільного віку зумовлювало значуще покращення якості сну та зниження тривожності відносно

вихідного рівня [14]. Ця закономірність відповідає концепції фітосинергізму, при якому взаємодоповнюючі механізми дії окремих компонентів формують сумарний ефект, що перевищує такий кожного окремого компонента.

З практичної точки зору наявність різних дозувань дозволяє індивідуалізувати призначення: класичний Персен® розглядається як денна форма для контролю ПМС-асоційованої тривоги та зниження стресового навантаження при ендометріозі, тоді як Персен® форте виконує роль вечірньої форми, забезпечуючи ефективну корекцію інсомнії в період перименопаузи.

Важливо окреслити місце фітотерапії в терапевтичному алгоритмі: трикомпонентний фітокомплекс не є альтернативою замінній гормональній терапії при виражених менопаузальних симптомах вазомоторного характеру, проте рекомендований як ад'ювантна терапія, що забезпечує корекцію тривоги, інсомнії та больового дискомфорту. Відсутність залежності та звикання робить можливим тривале і повторне застосування, що принципово важливо при хронічних гінекологічних станах – ендометріозі, ПМС, ПМДР, перименопаузальному синдромі.

Таким чином, трикомпонентний фітокомплекс на основі валеріани, меліси та м'яти (Персен®) має доведену нейробіологічну та клінічну обґрунтованість для застосування в гінекологічній практиці. Доказові дані, отримані безпосередньо у жіночих популяціях, підтверджують його ефективність при первинній дисменореї, ПМС/ПМДР та інсомнії в перименопаузі – станах, при яких дисрегуляція ГАМК-ергічної системи є ключовою патогенетичною ланкою.

Література

- MacKenzie G., Maguire J. The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABA receptors in affective disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Sep;231(17):3333-42. doi: 10.1007/s00213-013-3423-z.
- Diviccaro S., Cioffi L., Falvo E., Giatti S., Melcangi R.C. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol*. 2022 Feb;34(2):e12996. doi: 10.1111/jne.12996.
- Stefaniak M., Dmoch-Gajzlerska E., Jankowska K., Rogowski A., Kajdy A., Maksym R.B. Progesterone and Its Metabolites Play a Beneficial Role in Affect Regulation in the Female Brain. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Mar 31;16(4):520. doi: 10.3390/ph16040520.
- Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:165-175. PMID: 25653526. PMID: PMC4303399.
- Haufe A., Leeners B. Sleep Disturbances Across a Woman's Lifespan: What Is the Role of Reproductive Hormones? *J Endocr Soc*. 2023 Mar 15;7(5):bvad036. doi: 10.1210/endo/bvad036.
- Arora I., Mal P., Arora P., Paul A., Kumar M. GABAergic implications in anxiety and related disorders. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024;724:150218. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150218. PMID: 38865810.
- Meczekalski B., Niwczek O., Battipaglia C., Troia L., Kostrzak A., Bala G., Maciejewska-Jeske M., Genazzani A.D., Luisi S. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions. *Endocrine*. 2024 Jun;84(3):769-785. doi: 10.1007/s12020-023-03619-w.
- Hantsoo L., Payne J.L. Towards understanding the biology of premenstrual dysphoric disorder: From genes to GABA. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Jun;149:105168. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105168.
- Maity S., Gadad B.S., Rodrigo H., Noorani S., Usman A., Lark C., Attarpour M., Mageto I., Schwartz L., Trachuk A.M., Yaareb D., Huzien F., Anand N., Nayak N., Mendoza J.E., Nauhria S., Nauhria S. Prevalence of premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and dysmenorrhea in nursing students: a systematic review, meta-analysis, and evidence-based recommendations. *Front Glob Womens Health*. 2026 Feb 12;6:1701704. doi: 10.3389/fgwh.2025.1701704.
- Ramya S., Poornima P., Jananisri A. et al. (2023) Role of Hormones and the Potential Impact of Multiple Stresses on Infertility. *Stresses*, 3(2), 454-474; https://doi.org/10.3390/stresses3020033.
- Shinjo N., Waddell G., Green J. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders – a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Integr Med*. 2020;25:2515690X20967323. PMID: PMC7585905.
- Taavoni S., Nazem Ekbatani N., Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract*. 2013 Nov;19(4):193-6. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.07.002.
- Awad R., Muhammad A., Durst T., Trudeau V.L., Arnason J.T. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res*. 2009 Aug;23(8):1075-81. doi: 10.1002/ptr.2712.
- Mathews I.M., Eastwood J., Lampion D.J., Cozannet R.L., Fanca-Berthon P., Williams C.M. Clinical efficacy and tolerability of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) in psychological well-being: a review. *Nutrients*. 2024;16(20):3545. PMID: PMC11510126.
- Alimoradi Z., Jafari E., Abdi F. et al. (2023) Therapeutic applications of lemon balm (*Melissa officinalis*) for obstetrics and gynecological health issues: A systematic review. *Journal of Herbal Medicine*, Vol. 42. https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100751.
- Akbarzadeh M., Dehghani M., Moshfeghy Z., Emamghoreishi M., Tavakoli P., Zare N. Effect of *Melissa officinalis* capsule on the intensity of premenstrual syndrome symptoms in high school girl students. *Nurs Midwifery Stud*. 2015;4(2):e27001. PMID: 26339667. PMID: PMC4557408.
- Bakhtiari S., Paki S., Khalili A., Kooshki A. Evaluation of mint efficacy regarding dysmenorrhea in comparison with mefenamic acid: a double blinded randomized crossover study. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016;21(4):363-367. PMID: 27563318. PMID: PMC497258.
- Arabbour F., Kiani Z., Ozgoli G., Nasiri M. The effects of peppermint on menstrual disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2025;30(1):1-9.

Реклама

ДІСТРЕПТАЗА Дістрепт

ТАНДЕМ, ЯКИЙ ВІДКРИВАЄ ШЛЯХ ЛІКУВАННЮ!

запалення • біоплівки • спайки

- Єдиний на ринку України серед препаратів, до складу яких входять стрептокіназа 15 000 МО та стрептодорназа 1250 МО*, має показання до лікування гінекологічної патології¹: запальні захворювання яєчників, маткових труб та ендометрію, спайкова хвороба після операцій на органах малого таза
- Полегшує доступ¹ та сприяє підвищенню ефективності антибактеріальних² і протигрибкових³ препаратів
- Має доведені протизапальний та антибіоплівковий ефекти⁴
- Попереджує розвиток спайкового процесу⁵



СТРЕПТОКІНАЗА – 15 000 МО – фібринолітик + СТРЕПТОДОРНАЗА – 1250 МО – протеолітик

- Мільйони⁶ клінічних випадків застосування Дістрептази Дістрепт
- Для виробництва Дістрептази Дістрепт використовується непатогенний штам *Streptococcus equisimilis* H46A⁷
- Метрика штаму *Streptococcus equisimilis* H46A відповідає даним GenBank, USA (*streptokinaza*)⁷

*За даними аналітичної системи дослідження ринку Proxima Research, станом на лютий 2026 р. подібні препарати серед препаратів, до складу яких входять стрептокіназа 15 000 МО та стрептодорназа 1250 МО, відсутні в Україні.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дістрептаза Дістрепт. <http://www.driz.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&styp=B1D41F389E8637AC225896A003DC306>. 2. Vrynchanu NO, et al. [Effect of Distreptaза® Distrept on the antibiofilm activity of dindamycin against *Staphylococcus spp.*]. *Reproductive endocrinology*. 2020;56:43-46. 3. Vrynchanu NO, et al. [Effect of Distreptaза Distrept on the specific activity of fluconazole against *Candida* biofilms]. *Reproductive endocrinology*. 2021;59:105-108. 4. Potapov VA, et al. [Distreptaза is a new solution to the problem of pathogenetic correction of the inflammatory response and circulatory disorders of the pelvic organs among women with exacerbation of chronic salpingoophoritis]. *Women's Reproductive Health*. 2008; 4(38):48-52. 5. Grishchenko OV, et al. [New approaches to enzyme therapy chronic salpingo-ophoritis in the acute stage.]. *Medical aspects of women's health*. 2009; 9 (26): 42-48. 6. Periodic safety update report for active substance: Streptokinase + Streptodornase, ATC Code(s): B06AA55; Medicinal product covered: Distreptaза®. Biomed-Lublin. 2024. 11 p. 7. Letowska J, Fiett J. [Order execution protocol - orders for Serum and vaccine plant "Biomed" Sp.z.o.o. in Lublin entitled "Characteristic production strain *Streptococcus equisimilis* No. 11294". 2020; 5 p. [Polish].

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Інформацію надано скорочено, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції. Є протипоказання та побічні реакції. Дістрептаза Дістрепт, супозиторії ректальні 15000 МО + 1250 МО; по 6 супозиторіїв у блистері; по 1 блистеру в коробці. РП № 5275/01/01, термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 06.08.2021р. Виробник: Синтаверс С.А., Польща. Представник в Україні: «Альпен Фарма АГ», Дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Україна, 04075; тел: (044) 401-81-03. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com Дата складання лютий 2026 р.

Alpen Pharma



А.В. Андриць, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, завідувач хірургічного відділення Yuzko Medical Center (КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя»), м. Чернівці

Ензимотерапія у профілактиці післяопераційних ускладнень при хірургічній корекції пролапсу тазових органів



Післяопераційний запальний каскад із мікротромбозом, фібриновою депозицією та порушенням мікроциркуляції є ключовим механізмом розвитку ускладнень і рецидиву після хірургічної корекції пролапсу тазових органів (ПТО). Стандартна антибактеріальна терапія не усуває мікроциркуляторну блокаду і не запобігає надлишковому фіброзуванню та виникненню ерозій, інфільтратів й абсцесів. Комплекс дістрепт-ферментів Н46А стрептокінази та стрептодорнази діє безпосередньо на ці механізми: лізує мікротромби і фібринові депозити, відновлює тканинну перфузію, ліквідує матрикс мікробних біоплівки та інфільтрати, ексудати, гнійні скупчення. Клінічні дані підтверджують скорочення термінів больового синдрому, зменшення частоти ускладнень і зниження ризику спайкоутворення, ерозій та пролапсу алотрансплантатів, що обґрунтовує включення ензимотерапії до протоколу післяопераційного ведення пацієнтів, які підлягають хірургічному лікуванню ПТО.

Ключові слова: пролапс тазових органів, післяопераційні ускладнення, спайкоутворення, фібринові депозити, мікротромбоз, ерозії, ензимотерапія, дістрепт-ферменти Н46А, стрептокіназа, стрептодорназа, Дістрептаза® Дістрепт.

ПТО – одна з найпоширеніших гінекологічних патологій, що суттєво знижує якість життя жінок репродуктивного і клімактеричного віку [1]. Хірургічне лікування ПТО спрямоване на відновлення дефектних тканин та анатомії й, відповідно, функції м'язів тазового дна [2]. Однак результат операції визначається не лише її технічною досконалістю, а й якістю післяопераційного ведення – насамперед ефективним контролем запальної реакції та профілактикою спайкоутворення.

Арсенал операційних технік при ПТО охоплює вагінальні, лапароскопічні й абдомінальні доступи, вибір між якими залежить від типу та ступеня пролапсу, супутньої патології, а також репродуктивних планів пацієнтки [2].

Систематичний огляд Maher et al. (Cochrane, 22 рандомізованих контрольованих дослідження, n=2368) дозволив систематизувати порівняльну ефективність різних хірургічних втручань [3]. Так, абдомінальна сакрокольпопексія має менший відсоток рецидивів порівняно з вагінальною сакроспінальною фіксацією – за показником рецидиву пролапсу склепіння піхви (відносний ризик [ВР] 0,23) і частотою диспареунії (ВР 0,39), – проте пов'язана з тривалішим часом втручання та вищою вартістю [3]. При дефектах передньої стінки піхви застосування поліпропіленової сітки знижує ризик анатомічного рецидиву (ВР 1,39–2,72). Незалежно від обраної техніки приблизно у 10% жінок після операції виникають дизуричні симптоми [3], що вказує

на необхідність комплексного післяопераційного супроводу та мінімізації запальних ускладнень.

Для стандартизованого визначення ступеня пролапсу у сучасній практиці застосовується система POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), що дозволяє об'єктивно оцінити вираженість опущення відносно гіменального кільця і є обов'язковою при плануванні хірургічного втручання. Важливу роль у виборі операційного доступу відіграє і передопераційний фенотип пролапсу: за даними Lowder et al. (2024), фенотипова характеристика анатомічного пролапсу корелює з хірургічним результатом при мінімально інвазивній сакрокольпопексії та може бути використана при плануванні операції й консультуванні пацієнтки [4].

Будь-яке хірургічне втручання на органах малого таза неминує запускає локальну запальну реакцію [5]. Ушкодження тканин активує коагуляційний каскад, зумовлює ексудацію та формування мікротромбів у капілярному руслі операційної зони. Фібрин, що відкладається в тканинах і просвіті дрібних судин, обмежує місцевий кровотік і порушує доставку кисню, антибіотиків та імуннокомпетентних клітин до рани [6, 7].

Персистенція ішемії разом із накопиченням продуктів клітинного розпаду створює умови для хронізації запалення, гнійно-септичних інфільтратів та – у довгостроковій перспективі – спайково-го процесу, що деформує підтримувальні

структури й підвищує ризик рецидиву пролапсу [7]. Особливу роль у розвитку післяопераційних ускладнень відіграють мікротромби судин навколо операційної рани: вони не лише порушують мікроциркуляцію, а й унеможливають проникнення у вогнище запалення лімфоцитів, макрофагів, фагоцитів і лікарських засобів для боротьби з інфекцією [7]. Саме тому ліквідація мікротромбозу та відновлення адекватної тканинної перфузії є принципово важливим завданням ранньої післяопераційної терапії.

Ензимотерапія в гінекологічній хірургії: механізм дії та патогенетичне обґрунтування

Дістрептаза® Дістрепт – комбінований ферментний препарат у формі ректальних супозиторіїв, що містить дістрепт-ферменти Н46А – стрептокіназу 15 000 МО і стрептодорназу 1250 МО. Стрептокіназа активує плазміноген до плазміну – ключового ферменту фібринолізу, – забезпечуючи розчинення тромбів і фібринових депозитів у тканинах, зумовлюючи тим самим фібринолітичний ефект. Відновлення мікроциркуляції підвищує оксигенацію й покращує локальну концентрацію антибіотиків і фагоцитів [6]. Стрептодорназа чинить протеолітичну дію: деполімеризує позаклітинну ДНК загинувших клітин і руйнує нуклеопротейні продуктів розпаду, мертвих клітин або гною, не ушкоджуючи при цьому інтактні тканини [6]. Синергічна дія обох компонентів забезпечує ефективну ліквідацію вогнища запалення,

прискорює загоєння та запобігає надлишковому фіброзуванню [8].

Препарат офіційно показаний при хронічному запаленні придатків матки, післяопераційних та інфільтративних змінах, а саме при спайковій хворобі після операцій на органах малого таза, що безпосередньо відповідає клінічній ситуації після корекції ПТО [6]. Станом на 25 лютого 2026 року Дістрептаза® Дістрепт включена до переліку оригінальних (інноваційних) лікарських засобів, зареєстрованих в Україні (відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 439 від 04.04.2025 р.), та є єдиним препаратом на фармацевтичному ринку України з доведеними показаннями до лікування гінекологічної патології у складі зі стрептокіназою 15 000 МО та стрептодорназою 1250 МО [9] (рис. 1).

І.П. Коркан та співавт. (2012) провели порівняльне дослідження за участю 68 пацієток, оперованих із приводу ПТО в умовах сімейних і міських медичних центрів [7]. Основна група (n=22) додатково до стандартної антибактеріальної терапії отримувала Дістрептаза® Дістрепт ректально за схемою: по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом перших 3 днів; по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом наступних 3 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом ще 3 наступних днів. Контрольна група (n=18) отримувала лише антибіотики.

Результати основної групи виявилися достовірно кращими за всіма клінічними критеріями: біль після операції зник через $2,00 \pm 0,92$ доби проти $5,00 \pm 0,33$ доби в контрольній групі (рис. 2а), тривалість антибактеріальної терапії скоротилася до $2,44 \pm 0,11$ доби проти $4,00 \pm 0,50$ доби, лейкоцитарний індекс інтоксикації нормалізувався швидше ($1,76 \pm 0,22$ доби проти $2,32 \pm 0,76$ доби), а ліжко-день становив $2,43 \pm 0,43$ проти $5,11 \pm 0,43$. Принципово важливо, що у групі Дістрептаза® Дістрепт не було зафіксовано жодного післяопераційного ускладнення, тоді як у групі контролю їх кількість склала один-два випадки (рис. 2б). Автори наголошують, що препарат сприяє прискоренню приживлення сітчастих протезів і знижує ризик їх інфікування, а відтак, кількість післяопераційних ускладнень і рецидивів (рис. 3).

Дістрепт-ферменти Н46А:

- Стрептокіназа Н46А** – фібринолітична дія: активує плазміноген, що міститься у крові людини, і перетворює його на плазмін, який розчиняє тромби за рахунок руйнування фібрину, та руйнує фібрин у тканинах, таким чином полегшуючи проникність антибіотиків або хіміотерапевтичних засобів у вогнище запалення
- Стрептодорназа Н46А** – протеолітична дія: розчиняє скупчення нуклеопротейнів, мертвих клітин або гною, не впливаючи на живі клітини та їхні фізіологічні функції



Рис. 1. Фармакологічна дія Дістрептаза® Дістрепт

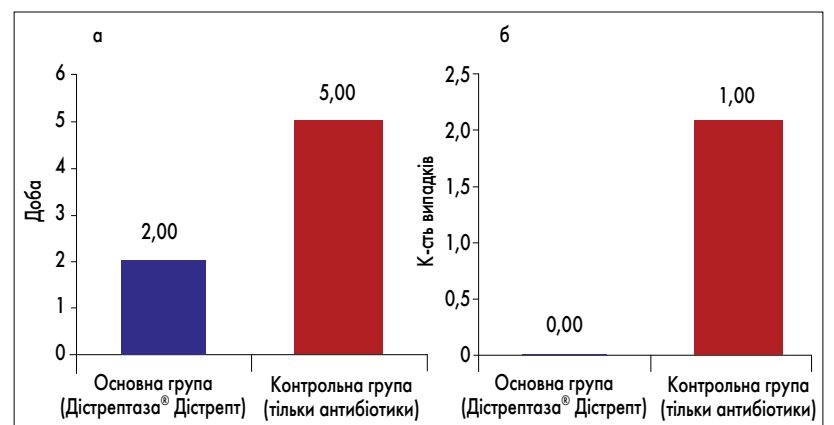


Рис. 2. Порівняння результатів лікування досліджуваних груп за часом зникнення болю (а) та частотою ускладнень (б) (за Коркан І.П., 2012) [7]

Продовження на стор. 18.

Ензимотерапія у профілактиці післяопераційних ускладнень при хірургічній корекції пролапсу тазових органів

Продовження. Початок на стор. 17.

Ефективність у суміжних гінекологічних ситуаціях

Доказова база для застосування Дістрептаза® Дістрепт у гінекологічній хірургії формується також у дослідженнях із суміжними клінічними сценаріями. Т.Ф. Татарчук та співавт. (2018) включили до дослідження 67 жінок постменопаузального віку після гістероскопічної поліпектомії (I група, n=35 – Дістрептаза® Дістрепт + стандартна терапія; II група, n=32 – стандартна терапія) [6].

Больовий синдром вираженістю ≥ 3 бали за вербальною шкалою (0-10) виявлявся достовірно рідше у I групі: 2,85% проти 18,75% ($p < 0,05$), а середній показник болю

склав $1,63 \pm 0,42$ бала проти $4,63 \pm 0,32$ бала відповідно (рис. 4). Частота гематометри також була суттєво нижчою: 2,85% проти 12,5% [6].

У дослідженні Л.В. Калугіної та співавт. (2020) (I група, n=33 – Дістрептаза® Дістрепт + стандартна терапія; II група, n=32 – стандартна терапія) у пацієнток з ускладненим хронічним сальпінгоофоритом і гідросальпінксом інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) до 10-ї доби лікування знизилася до $0,9 \pm 0,24$ бала у I групі проти $2,9 \pm 0,29$ бала у II групі (рис. 5) [8].

Крім того, за даними ультразвукового дослідження через місяць після терапії

у групі I достовірно рідше реєструвалися ехографічні маркери спайкового процесу: зміщення матки відносно середньої осі (27,27% проти 40,63%), атипове розміщення яєчників (15,15% проти 31,25%) і гіперехогенні включення у стромі яєчника (21,21% проти 31,25%) [8].

Дослідження S.V. Burxonova (2023) після ендохірургічних втручань на придатках матки зафіксувало зниження ймовірності спайкоутворення у 2,1 раза: частота виникнення спайок після операцій на маткових трубах склала 5% у групі Дістрептаза® Дістрепт проти 30% у групі контролю, після кістектомії – 7,5% проти 35% (рис. 6) [10].

Дослідження Sadlocha et al. (2024) продемонструвало достовірне зниження медіани болю при хронічному тазовому болю з 5 до 3 балів зі збереженням ефекту через місяць після завершення терапії; 24% пацієнток повністю відмовилися від знеболювальних, а 72% – оцінили результат як задовільний або відмінний [11].

Нові можливості: ензимотерапія та ендометріальна рецептивність

Показово, що терапевтичний потенціал дістрепт-ферментів стрептокінази та стрептодорнази виходить за межі профілактики спайок і поширюється на відновлення функції ендометрія, що є особливо актуальним у пацієнток репродуктивного віку після реконструктивних операцій на тазових органах.

У своєму дослідженні L. Phaladze (Інститут репродуктології ім. проф. Жорданії та проф. Хомасурідзе, Тбілісі) вивчала вплив ензимотерапії на стан ендометрія у 23 пацієнток 21-35 років із тонким ендометрієм і порушеннями репродуктивної функції, а також верифікованим хронічним ендометритом [12]. Група Б (n=11) отримувала дістрепт-ферменти Н46А стрептокіназу/ стрептодорназу з 6-го по 13-й день циклу в поєднанні з низькими дозами аспірину,

вітаміном Е і дигестероном; група А (контрольна, n=12) – лише стандартну терапію. Після лікування товщина ендометрія у групі Б збільшилася з 5,86 до 7,28 мм проти 5,76-6,39 мм у групі контролю; різниця була статистично значущою на користь ензимотерапії [12].

Патогенетичне пояснення ефекту полягає в антибіоплівковій активності дістрепт-ферменту Н46А стрептодорнази, оскільки фібрин є структурним «каркасом» мікробних біоплівки, руйнування якого відновлює нормальне мікроциркуляторне забезпечення ендометрія, а також у здатності стрептокінази ліквідувати фіброз і покращувати васкуляризацію [9]. Ці дані свідчать про те, що ензимотерапія може відігравати роль не лише у профілактиці запальних ускладнень, а й у структурно-функціональній реабілітації тазових органів після хірургічних втручань.

Практичний алгоритм застосування

На підставі наявних клінічних даних, оптимальний алгоритм застосування комплексу Дістрептаза® Дістрепт після хірургічної корекції ПТО передбачає початок терапії в ранньому післяопераційному періоді за схемою: по 1 супозиторію 3 рази на добу протягом перших 3 днів; по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом наступних 3 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом ще 3 наступних днів [7]. Ректальна форма є оптимальною для концентрації ферментів у параректальній і паравагінальній клітковині – основних зонах операційної травми при вагінальних і комбінованих доступах. Включення препарату до стандартного протоколу дозволяє прискорити ліквідацію запалення, скоротити курс антибактеріальної терапії, запобігти спайкоутворенню в ділянці фіксуемого апарату й навколо сітчастого матеріалу, а також мінімізувати ризик хронізації больового синдрому, виникнення ерозій, інфікування та рецидиву пролапсу. Відсутність значущих побічних ефектів, підтверджена в усіх розглянутих дослідженнях, робить Дістрептаза® Дістрепт безпечним вибором у пацієнток цієї категорії [7-10].

Отже, хірургічна корекція ПТО є ефективним, але патофізіологічно складним втручанням, результат якого суттєво залежить від якості післяопераційного ведення. Запальний каскад, мікроциркуляторні порушення та фібриноутворення в зоні операції є ключовими детермінантами післяопераційних ускладнень і довгострокового рецидиву. Комбінований ферментний препарат Дістрептаза® Дістрепт завдяки подвійному – фібринолітичному та протеолітичному – механізму дії є патогенетично обґрунтованим для включення до протоколу ведення пацієнток після реконструктивних втручань на тазових органах.

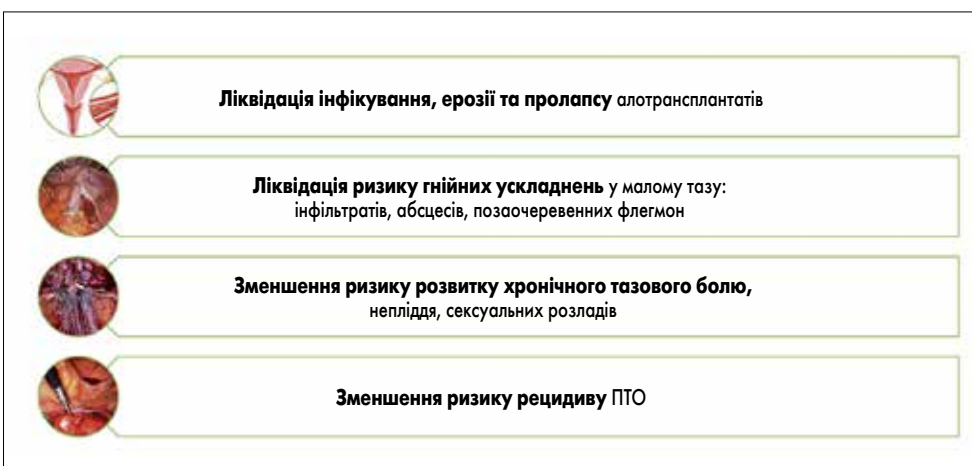


Рис. 3. Ключові результати в післяопераційному періоді при лікуванні ПТО лікарським засобом Дістрептаза® Дістрепт [7]

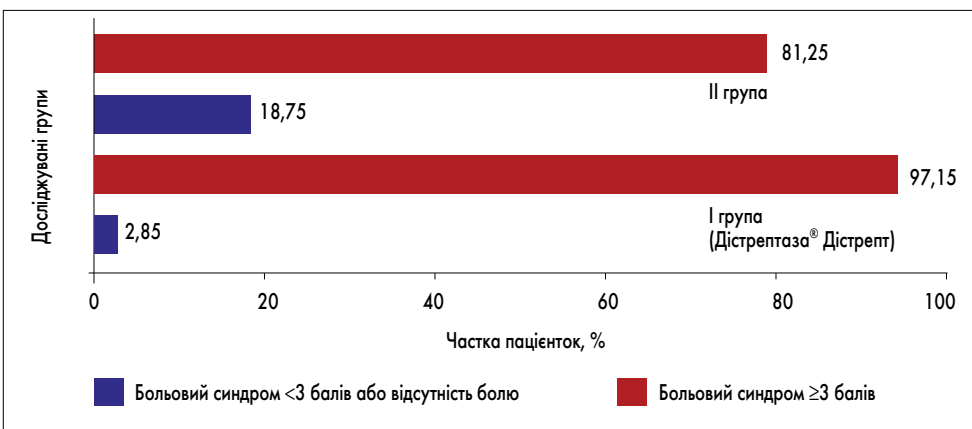


Рис. 4. Частота виявлення больового синдрому в досліджуваних групах ($p < 0,05$) [6]

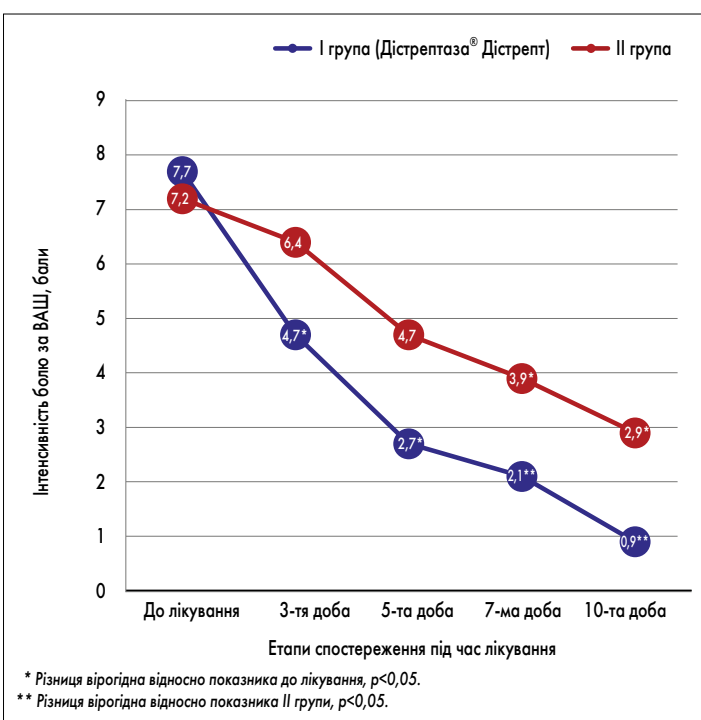


Рис. 5. Динаміка оцінки больового синдрому за ВАШ у досліджуваних групах на фоні лікування [8]

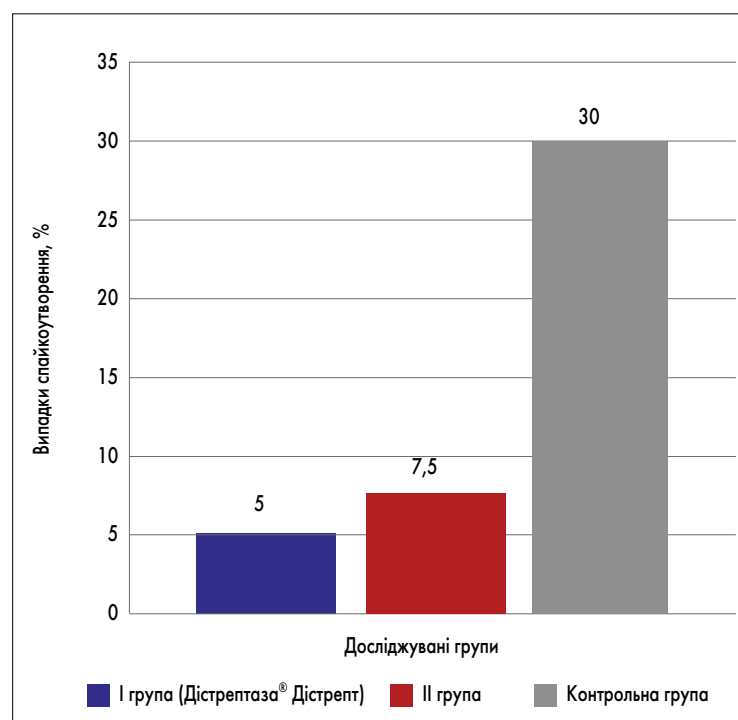


Рис. 6. Частота спайкоутворення у жінок, які перенесли ендохірургічні операції [10]

Березень – місяць обізнаності про ендометріоз



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

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



Ендометріоз: найбільша криза жіночого здоров'я сучасності

8-10 років

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

2-3 рази

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

10 годин на тиждень

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

119 млрд доларів

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

Більше ніж кожна десята жінка



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

• Зниження рівня захворюваності

Багато випадків ендометріозу залишаються недіагностованими через неспецифічність симптомів і недостатню обізнаність про захворювання.

• Неправильна діагностика

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

• Відсутність нехірургічних і неінвазивних методів діагностики

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

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

Клінічна симптоматика:

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

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

Локалізація ектопічних вогнищ ендометріозу:

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

Терапевтичні стратегії при ендометріозі:

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

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

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Гемофілія А – рідкісне спадкове порушення згортання крові, зумовлене дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII). Серед усіх форм гемофілії частка типу А становить 80-85%. Поширеність – 17,1 випадку на 100 тис. чоловічого населення; серед новонароджених – 24,6 випадку на 100 тис. хлопчиків. У жінок захворюваність на гемофілію А є надзвичайно рідкісною, але жінка з однією зміненою X-хромосою вважається носієм гемофілії А. Визначення активності FVIII у плазмі крові та обстеження жінок-носій необхідно проводити під час вагітності для оцінювання ризику кровотечі в пологах і післяпологовому періоді. Зокрема, під час генетичного консультування пацієнти мають отримати інформацію й поради щодо пренатальної діагностики, ведення вагітності та пологів у носій гемофілії. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) розроблений для забезпечення якості, ефективності та рівних можливостей доступу до медичної допомоги пацієнтів із гемофілією А, дотримання єдиних принципів щодо профілактики, діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів.

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз. Гемофілія А (класична) – спадкова недостатність фактора VIII (FVIII).

1.2. Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: D66 Спадкова недостатність FVIII.

1.3. Протокол призначення для керівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) та їхніх заступників, фізичних осіб – підприємців, які провадять господарську діяльність із медичної практики та/або мають право на надання реабілітаційної допомоги згідно із законодавством і надають медичну допомогу відповідного виду, лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів: педіатрів, терапевтів, гематологів, імунологів, ортопедів, генетиків, стоматологів, акушерів-гінекологів, лікарів із лікувальної фізкультури, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із гемофілією.

1.4. Мета протоколу: забезпечити якість, ефективність та рівні можливості доступу до медичної допомоги людям із гемофілією А на основі доказів ефективності медичних втручань і даних доказової медицини; встановити єдині вимоги щодо профілактики, діагностики та лікування пацієнтів із гемофілією А.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація. Хвороба успадковується через X-хромосому з мутацією гену F8. Певна частка випадків гемофілії А є результатом спонтанних генетичних варіацій у гені F8, відтак не всі пацієнти матимуть спадковий анамнез хвороби. Здебільшого хворіють чоловіки, які успадковують змінено материнську X-хромосому. У жінок захворюваність на гемофілію А (рівень FVIII <40 МО/дл) – надзвичайно рідкісне явище, переважно обумовлене змінами в обох X-хромосомах або пошкодженням однієї X-хромосоми за умов неактивності іншої. Жінка з однією зміненою X-хромосою вважається носієм гемофілії А.

Крововиливи, розвиток інгібіторів до FVIII, ускладнення, пов'язані з опорно-руховим апаратом (ОРА), та інші серйозні наслідки хвороби зазвичай виникають у чоловіків, але можуть спостерігатися й у деяких жінок-носій. Вони потребують пожиттєвих лікувально-превентивних заходів, що запобігають розвитку ускладнень захворювання.

II. Загальна частина

Гемофілія А – це зчеплене з X-хромосою рецесивне захворювання, спричинене дефіцитом функціонального фактора згортання плазми крові VIII (FVIII), який може передаватися у спадок або виникати внаслідок спонтанної мутації.

Дефіцит FVIII проявляється як спонтанний або вторинний після травми геморагічного синдрому і потребує ранньої діагностики, зокрема на пренатальному етапі, із залученням спеціалістів із генетичної діагностики і планування сім'ї та пожиттєвих лікувально-превентивних заходів, що попереджають розвиток ускладнень захворювання.

Профілактика з раннього дитячого віку – найкращий спосіб універсальної профілактики для усіх людей із гемофілією (ЛЗГ).

Стандартом лікування усіх пацієнтів із тяжкими формами гемофілії А та пацієнтів середнього ступеня тяжкості з тяжким фенотипом кровотеч є регулярна замісна терапія (профілактика) з використанням плазматичних або рекомбінантних концентратів факторів коагуляції (КФК) зі стандартним або пролонгованим періодом напіввиведення (СПН/ППН), нефакторних або інших гемостатичних препаратів, яку починають у віці до 3 років для попередження кровотеч і запобігання ускладненням, пов'язаним з органами ОРА. Розвиток інгібіторних алоантитіл до FVIII може серйозно ускладнити лікування генетичних випадків.

Важливим є комплексне лікування проявів гемофілії та її ускладнень за участю мультидисциплінарної команди – оперативне лікування епізодів кровотеч включно з подальшим контролем болю; лікування ускладнень ОРА; профілактика і лікування інгібіторів; лікування супутніх захворювань; догляд за зубами; регулярне соціально-психологічне оцінювання і підтримка.

Проведення регулярного навчання пацієнтів і членів їхніх родин із лікування гемофілії вдома, що має свої особливості, та створення можливостей для цього із дотриманням ухваленого лікарем режиму лікування є невіддільною частиною життя ЛЗГ.

III. Основна частина

Первинна медична допомога

1) Попередження гемофілії А на пренатальному етапі

Положення протоколу. Попередження народження дітей із гемофілією А можливе лише за умов виявлення лікарями загальної практики – сімейними лікарями, лікарями-терапевтами пацієнтів із групи ризику щодо наявності або носійства коагулопатій та направлення таких пацієнтів на консультацію до лікаря-гематолога, лікаря – гематолога дитячого.

Проведення генетичної консультації слід пропонувати облігатним і потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки встановлення діагнозу та можуть дати згоду на проведення дослідження.

Обґрунтування. На сьогодні не існує можливості вилікування або специфічної профілактики гемофілії А, яка б дала змогу уникнути хвороби. Проте рання діагностика

і профілактична замісна терапія позитивно впливають на перебіг захворювання. Зважаючи на рецесивне успадкування мутації гену в X-хромосомі (X^h), усі доньки чоловіка з гемофілією А будуть гетерозиготними носіями патологічного гену, тоді як сини можуть бути здоровими (якщо успадковують X-хромосому від здорової матері) або хворими (якщо успадковують X^h від матері-носія); жінки-носії передають хворобу синам (50% ймовірності для плода чоловічої статі, якщо батько здоровий), а через дочок-носій (50% ймовірності для плода жіночої статі, якщо батько здоровий) – віддаленим поколінням.

До 30% пацієнтів не мають сімейного анамнезу, що обумовлено спонтанними генетичними варіаціями. Відтак єдиним способом запобігання народженню дітей із гемофілією А є генетичне дослідження носій, проведення прекоцепційної підготовки і пренатальної діагностики. Практична реалізація такого підходу потребує наявності ресурсів, досвідчених фахівців-генетиків, сертифікованої спеціалізованої лабораторії, доступності методів генетичного тестування.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Виявляти групи ризику пацієнтів щодо підозри на наявність коагулопатій відповідно до інформації, наведеної у табл. 3 розділу IV.
- Надавати інформацію особам із груп ризику щодо можливого успадкування захворювання, проявів і перебігу гемофілії.
- Скерувувати осіб із підозрою на гемофілію та потенційних носій гемофілії до лікаря-гематолога, лікаря – гематолога дитячого для діагностики, встановлення діагнозу, підбору ефективного лікування і подальшого спостереження впродовж життя.
- Пояснювати пацієнтам/батькам/опікунам, що важливо постійно мати при собі документи з інформацією щодо точного діагнозу, наявності інгібітора, групи крові, резус-приналежності і конкретних рекомендацій у разі кровотечі.

Бажані:

- Направляти пацієнтів із групи ризику, які планують стати батьками, на генетичне консультування.

2) Діагностика

Положення протоколу. Діагностичні заходи спрямовані на виявлення у пацієнтів підвищеної схильності до кровотеч з ураженням органів-мішеней. Ймовірність діагнозу збільшується, якщо схожі симптоми (або встановлений діагноз) мали родичі чоловічої статі по лінії матері. Для встановлення клінічного діагнозу гемофілії таких пацієнтів необхідно скерувати на консультацію до лікаря-гематолога/лікаря – гематолога дитячого.

Лікарі, що надають первинну медичну допомогу, лікарі-терапевти, лікарі-педіатри повинні запідозрити гемофілію А чи В у разі наявності аномальних кровотеч гематомного типу з частим ураженням суглобів (рецидивуючі гемартрози) здебільшого у пацієнтів чоловічої статі, які проявляються у віці, коли дитина починає активно рухатися, або крововиливами відразу після народження (при тяжких формах хвороби). У разі легшої форми хвороби ці симптоми можуть з'являтися у дітей старших вікових груп чи дорослих.

Обґрунтування. Обидві хвороби характеризуються подовженням активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ). Проте подовження АЧТЧ не є специфічним виключно для гемофілії (можливе при хворобі фон Віллебранда (ХфВ), дефіциті факторів XI, XII, прекалікрейну або високомолекулярного кініногену, а також внаслідок застосування гепарину та за наявності вовчакового антикоагулянта).

Визначення активності FVIII у плазмі крові дає змогу диференціювати гемофілію А й гемофілію В і встановити ступінь тяжкості захворювання. Пацієнтам із низькою активністю FVIII показане визначення активності фактора фон Віллебранда (VWF) для диференційної діагностики з ХфВ.

У жінок-носій можливі симптоми за умов низьких фенотипових рівнів FVIII (<50 МО/дл). Зазвичай це аномальні кровотечі після травми або медичних втручань, а також проблеми, специфічні для жінок, – менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді. У таких рідкісних випадках жінка може мати легку, помірну або навіть тяжку форму гемофілії А. У людей із тяжкими формами гемофілії А виникають спонтанні крововиливи, які можуть становити загрозу для життя, що класифіковані відповідно до табл. 2а, 2б, наведених у розділі IV. Процедура діагностики і принципи лікування у жінок такі ж, як у чоловіків.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Клінічний огляд пацієнта:
 - збір скарг (аномальні, надмірні і надто тривалі кровотечі після травм чи медичних втручань, поява синців або гематом непропорційна до травматичного впливу або навіть без очевидної причини, типова локалізація крововиливів (суглоби, м'язи, м'які тканини), переважне ураження осіб чоловічої статі) та детального персонального і сімейного анамнезу пацієнта відповідно до алгоритму (рис. 1);
 - фізикальне обстеження пацієнта для виявлення типових ознак гемофілії А.

- Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з формулою, визначення протромбінового часу (ПЧ), АЧТЧ.
- Інструментальні обстеження у разі первинного звернення зі скаргами на болі та розпирання у суглобі (для діагностики раннього гемартрозу): ультразвукове дослідження (УЗД) суглоба, рентгенографія суглоба.
- Скерувати пацієнта з підозрою на гемофілію А чи В на консультацію до лікаря-гематолога/лікаря – гематолога дитячого.

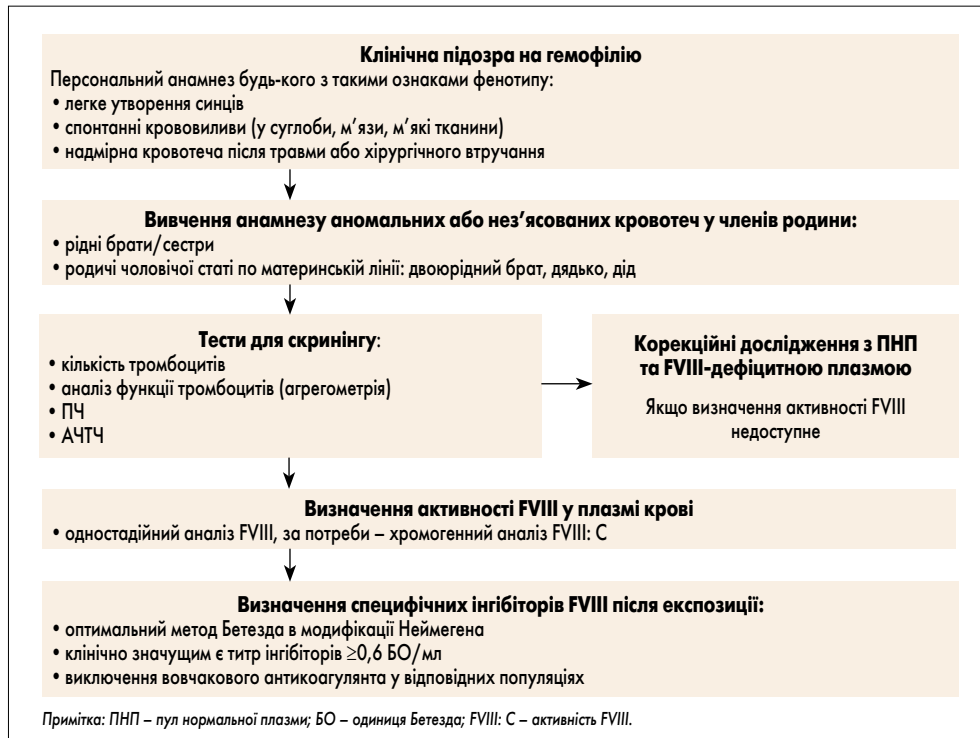


Рис. 1. Алгоритм діагностики гемофілії А

3) Лікування

Положення протоколу. Лабораторне, генетичне та фізикальне обстеження, встановлення діагнозу і підбір ефективного лікування пацієнтам із гемофілією проводить лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий у ЗОЗ, які надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією.

Обґрунтування. Доведено, що правильно підібрана супутня медикаментозна терапія та корекція факторів ризику (ФР) покращують довгостроковий прогноз у пацієнтів із гемофілією.

Для лікування пацієнта з гемофілією застосовують медикаментозні та немедикаментозні засоби, щоб досягнути максимального зниження сумарного ризику розвитку ускладнень гемофілії, пов'язаних з ОРА, іншими органами і системами, та ефективного лікування супутніх клінічних станів.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Пацієнту потрібно пояснити особливості перебігу захворювання, необхідність чіткого дотримання призначеного лікування, потенційні побічні дії призначених препаратів і можливі взаємодії лікарських засобів.
- Немедикаментозні методи лікування передбачають надання рекомендацій щодо корекції наявних ФР і модифікації способу життя.
- Медикаментозне лікування супутніх та коморбідних захворювань проводять згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.
- Слід уникати призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ) (за винятком селективних інгібіторів циклооксигенази-2 [ЦОГ-2]), антиагрегантів, антикоагулянтів і здійснення внутрішньом'язових (в/м) ін'єкцій.
- У разі неможливості моніторингу стану пацієнта або підозри щодо виникнення кровотечі пацієнта госпіталізують до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу особам із гемофілією. У критичних ситуаціях пацієнтів із гемофілією направляють до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) для надання екстреної медичної допомоги.

Бажані:

- Надати пацієнту роздруковану «Пам'ятку для пацієнта (батьків/опікунів дитини) із гемофілією А та носія».
- ЛЗГ та члени їхніх родин/опікуни повинні отримувати належне навчання щодо усіх аспектів допомоги при гемофілії, зокрема щодо профілактики і лікування кровотеч та порушення роботи ОРА, а також стосовно основних навичок самостійного надання допомоги, зокрема щодо розпізнавання кровотечі, самостійного лікування, ведення медичних записів, догляду за зубами та управління ризиками.

4) Подальше спостереження

Положення протоколу. Постійне спостереження проводять усім пацієнтам із гемофілією, особливо з ускладненим перебігом, для забезпечення профілактики ускладнень. Проведення спостереження потребує тісної співпраці лікарів ЗОЗ, що надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу, а також лікарів – гематологів дитячих і лікарів-гематологів, які лікують дорослих пацієнтів, для забезпечення наступності у лікуванні.

Лікар загальної практики – сімейний лікар сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій фахівців і проводить моніторинг стану для попередження або запобігання прогресуванню ускладнень.

Обґрунтування. Досягнення і підтримка цільового рівня факторів коагуляції потребує постійного лікарського спостереження з регулярним контролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо лікування, необхідної корекції лікування (за необхідності), дотримання графіка необхідних обстежень і корекції ФР у пацієнтів із гемофілією.

Важливе значення мають моніторинг і лікування супутніх клінічних станів: серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД), артропатії тощо.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Планові обстеження проводять для дорослих пацієнтів із гемофілією А раз на рік та двічі на рік (кожні 6 місяців) – для дітей. Вони включають оцінювання гематологічних показників (лабораторні обстеження); функції ОРА, за необхідності – із застосуванням інструментальних методів дослідження; якості життя.
- За наявності супутніх захворювань та їхніх ускладнень спостереження і лікування пацієнтів проводять згідно з відповідними чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.
- На усіх етапах спостереження необхідно підтримувати мотивацію пацієнтів щодо дотримання режиму самостійної профілактичної замісної терапії, заходів з модифікації способу життя; за необхідності проводити корекцію призначень.

2. Спеціалізована медична допомога

1) Попередження гемофілії А на пренатальному етапі

Положення протоколу. Попередження народження дітей із гемофілією А можливе лише за умови проведення медико-генетичного консультування з прекоцепційною підготовкою або пренатальною діагностикою у сім'ях високого ризику (носії та особи з гемофілією А).

Проведення генетичної консультації слід пропонувати облігатним і потенційним носіям, коли вони вже досить дорослі, щоб зрозуміти наслідки встановлення діагнозу, та можуть дати згоду на проведення дослідження.

Обґрунтування. Генетична діагностика гемофілії має важливе значення для визначення біології захворювання, встановлення діагнозу у складних випадках, прогнозування ризику розвитку інгібіторів, виявлення жінок-носіїв і надання пренатальної діагностики за бажанням. Генетичне дослідження не завжди дає змогу виявити варіант мутації, яка зумовлює певний фенотип. Під час генетичного консультування ЛЗГ, направленої на генетичне тестування, необхідно завжди зазначати про таку можливість.

Перед направленням на генетичне дослідження проводять генетичне консультування, для якого рекомендовано зібрати детальний сімейний анамнез, провести фенотиповий скринінг на рівень FVIII, антиген та визначення активності VWF, що полегшує подальшу інтерпретацію результатів.

Під час генетичного консультування пацієнти повинні також отримати інформацію і поради щодо пренатальної діагностики, ведення вагітності та пологів у носіїв гемофілії.

Приблизно 0,6% пацієнтів із тяжкою формою та 2,9% пацієнтів із помірною або легкою формою гемофілії А не матимуть ідентифікованого генетичного варіанта в ДНК гену *F8* під час застосування сучасних діагностичних методів, які охоплюють усі кодуючі та регуляторні ділянки *F8*, але не глибокі інтронні послідовності.

Аналіз генотипу слід пропонувати усім людям із ознаками порушення гемостазу (пробанди) та членам їхніх родин, які перебувають у групі ризику.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Виявляти осіб із високим ризиком (пробанди, облігатні та потенційні носії) і забезпечити їм постійне спостереження, консультування та спеціалізовану медичну допомогу.
- Особам високого ризику запропонувати провести генетичне консультування, обговорити з ними питання планування сім'ї, рішення народити дитину та можливі ускладнення (рис. 2).
- Запропонувати пробандам і носіям генетичне дослідження з чітким поясненням процедури тестування, переваг і обмежень тесту, можливих наслідків результатів дослідження (рис. 3).

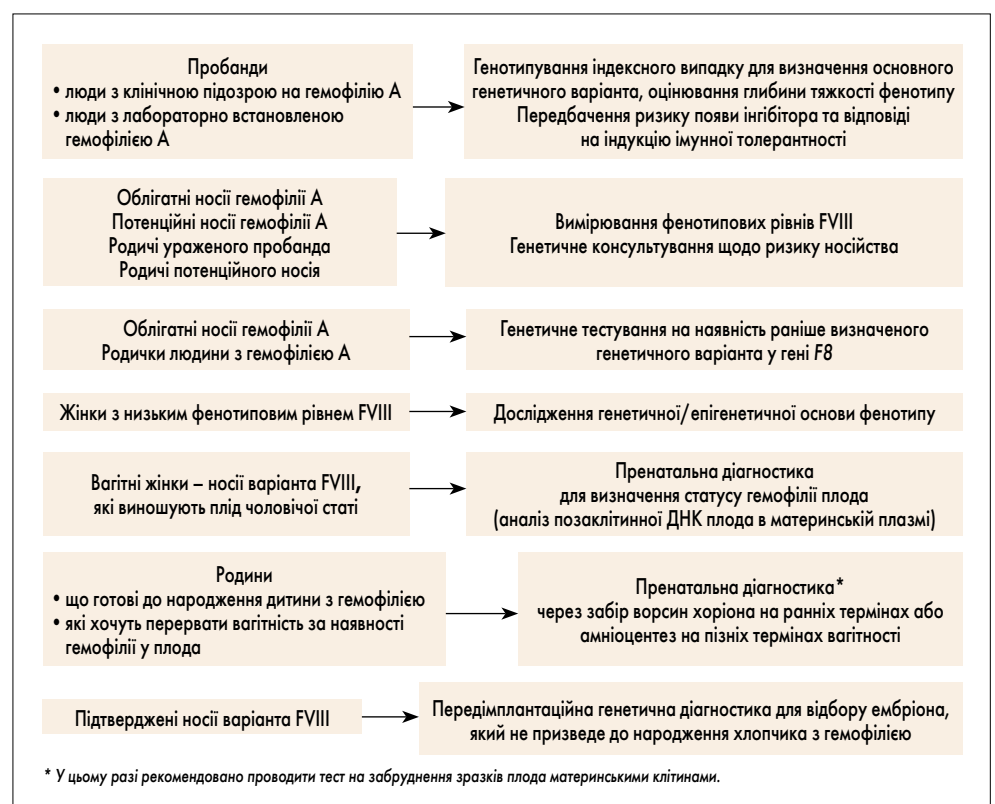


Рис. 2. Діагностичне значення генетичного дослідження при гемофілії А

Продовження на стор. 22.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 20.

Бажані:

- Родинам, готовим до народження дитини з гемофілією або до переривання вагітності у разі наявності гемофілії у плода, запропонувати пренатальну діагностику через забір ворсин хоріона або амніоцентез.
- Запропонувати передімплантаційну генетичну діагностику підтвердженням носіям варіанта F8 для відбору ембріона, який не призведе до народження хлопчика з гемофілією А.

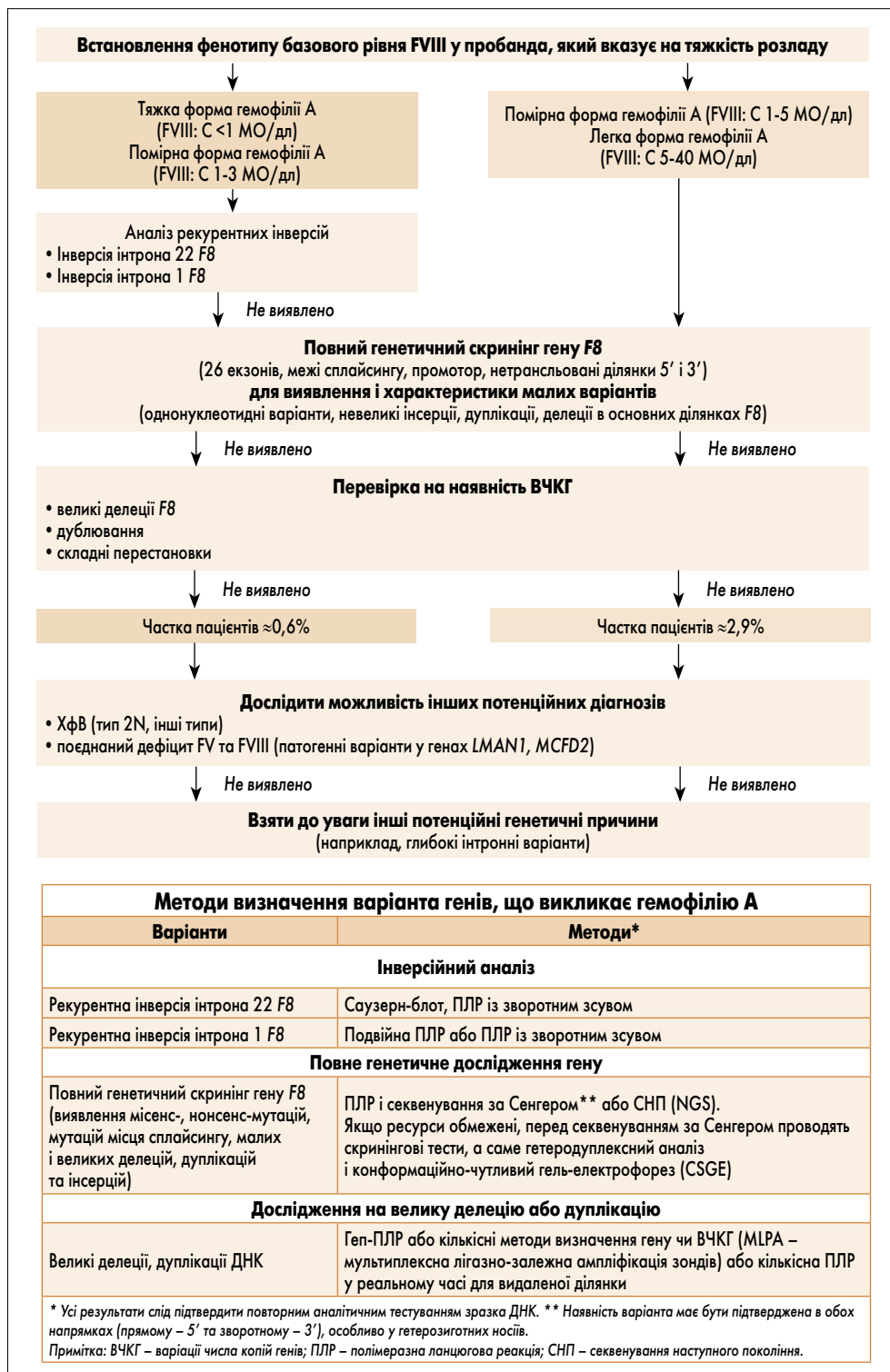


Рис. 3. Алгоритм генетичного тестування пробандів чоловічої статі з гемофілією А

2) Діагностика

Положення протоколу. Діагноз «гемофілія А» встановлює лікар-гематолог/ лікар – гематолог дитячий у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією, на підставі типових клінічних симптомів і ознак, даних персонального й родинного анамнезу, лабораторного дослідження, яке підтверджує порушення коагуляції та зниження активності FVIII в крові ≤ 40 МО/дл.

Генетична діагностика важлива для визначення біології хвороби і встановлення діагнозу у тяжких випадках, для прогнозування ризику появи інгібіторів, виявлення жінок-носіїв.

Встановлення діагнозу «гемофілія А» передбачає визначення ступеня тяжкості захворювання і виявлення можливих ускладнень гемофілії А.

Діагностичні заходи передбачають проведення скринінгу на інгібітори у відповідних групах ризику, оцінювання стану і функції ОРА, скринінг на інфекції, що передаються через переливання препаратів крові, для раннього виявлення типових ускладнень гемофілії А.

Обґрунтування. За наявності типових симптомів гемофілії (тривалі спонтанні та/або травматичні крововиливи, найчастіше в ОРА, переважно внутрішньосуглобові крововиливи у великі синавіальні суглоби – гомілковостопні, колінні та ліктьові, часто в плечові, променево-зап'ясткові та кульшові суглоби; гемофілічні кровотечі також часто

стаються у м'язи і слизові оболонки, рідше – в інші м'які тканини, головний мозок та внутрішні органи) і анамнестичних даних проводять лабораторний скринінг, який підтверджує порушення коагуляції та виключає геморагічні розлади, пов'язані з патологією тромбоцитів. Верифікація діагнозу гемофілії А та встановлення ступеня тяжкості хвороби потребує визначення рівня FVIII у крові за умови виключення рідкісних геморагічних розладів, які можуть асоціюватися із зниженням FVIII (наприклад, XhFV тип 2N та 3). За можливості проводять генетичне дослідження пробанда з подальшим обстеженням носіїв.

Скринінг і аналізи на інгібітори, які наразі є найсерйознішим ускладненням гемофілії, життєво важливі для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії, що є основою медичного лікування та елімінації інгібіторів. Окрім планових тестів під час профілактики КФК, визначення інгібіторів показане у випадках, зазначених у табл. 4.

Генетична діагностика важлива для визначення біології хвороби та встановлення діагнозу в тяжких випадках, для прогнозування ризику появи інгібіторів, виявлення жінок-носіїв.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Клінічний огляд пацієнта:
 - збір скарг та детального персонального і сімейного анамнезу пацієнта;
 - проведення фізикального обстеження для виявлення типових ознак гемофілії А з особливим акцентом на стан і функцію ОРА, можливих ускладнень (табл. 1).
- Лабораторне обстеження:
 - загальний аналіз крові з формулою для виявлення анемії та тромбоцитопенії;
 - аналіз функції тромбоцитів (агрегометрія);
 - коагулограма (ПЧ, АЧТЧ);
 - тести для оцінювання функції печінки (активність трансамін, білірубін, альбумін) і нирок (сечовина, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації);
 - визначення активності FVIII у плазмі крові; піковий рівень фактора слід вимірювати через 15-30 хвилин після інфузії, щоб перевірити правильність розрахованої дози. Період напіввиведення з плазми можна визначити за допомогою повного ФК-аналізу (10-11 зразків крові, відібраних протягом 32-96 годин) або за обмеженою кількістю проб у поєднанні з оцінками на основі популяційної ФК, за неможливості – корекційні дослідження з ПНП та FVIII-дефіцитною плазмою. Особливості проведення дослідження зазначено в пункті 2 розділу IV;
 - кількісне визначення титру інгібітора FVIII з використанням Неймеген-модифікованого аналізу Бетезда показане у випадках, зазначених у табл. 4, для пацієнтів із нещодавно діагностовано гемофілією А кожні 6-12 місяців та при виникненні кожного епізоду кровотечі, якщо проводиться профілактичне лікування концентратом FVIII, надалі щороку, додатково – за наявності показань. У разі терапії нефакторними препаратами рутинний моніторинг рівня FVIII не показаний;
 - скринінг інфекцій, які передаються через переливання препаратів крові (маркери вірусних гепатитів В і С, вірусу імунодефіциту людини [ВІЛ]), перед лікуванням, надалі періодично – у пацієнтів, які отримують плазмові концентрати FVIII або інші препарати крові;
 - визначення АЧТЧ або активності FVIII у пуповинній крові усіх новонароджених хлопчиків від матерів-носіїв (підтверджених або потенційних) для діагностики гемофілії; якщо під час першого аналізу показник FVIII перебував у нижній межі діапазону норми, провести повторний аналіз у віці 6 місяців.
- Інструментальні методи обстеження:
 - візуалізаційні дослідження для оцінювання ступеня уражень ОРА (на ранніх стадіях та у дітей – УЗД, магнітно-резонансна томографія [МРТ]); на пізніх стадіях гемофілічної артропатії – рентгенографія суглобів;
 - візуалізаційні методи за підозри на крововилив залежно від локалізації: нейро-сонографія, комп'ютерна томографія (КТ)/МРТ мозку;
 - ультрасонографія, КТ/МРТ черевної порожнини, заочеревинного простору (див. табл. 1);
 - фіброгастроуденоскопія в усіх випадках шлунково-кишкової кровотечі.
- Консультації спеціалістів (офтальмолога, отоларинголога, стоматолога, хірурга, ортопеда, травматолога, гінеколога) залежно від клінічних проявів та ускладнень гемофілії.

Бажані:

- Генетичне дослідження:
 - у пробанда: генотипування для визначення основного генетичного варіанта та оцінювання глибини тяжкості фенотипу;
 - передбачення ризику появи інгібітора;
 - передбачення відповіді на індукцію імунної толерантності; визначення доступності методів маніпуляції генами (рис. 3);
 - у безсимптомних носіїв та жінок із низьким фенотиповим рівнем FVIII: генотипування для визначення наявності генетичного варіанта у гені F8; дослідження генетичної/епігенетичної основи фенотипу, пренатальна діагностика під час вагітності.

3) Профілактична терапія при гемофілії А

Положення протоколу. Профілактична терапія при гемофілії розрізняється за часом ініціації та полягає у регулярному введенні терапевтичних препаратів (плазматичних або рекомбінантних КФК), спрямованих на підтримку гемостазу з метою запобігання кровотечам, особливо крововиливам у суглоби, що призводять до артропатії та інвалідності. Усі режими профілактичної терапії забезпечують значні переваги порівняно з епізодичною замісною терапією.

Профілактичну терапію гемофілії, подальший регулярний контроль відповіді на лікування, корекцію терапії за необхідності здійснюють в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з гемофілією.

Таблиця 1. Діагностика та особливості лікування кровотеч різної локалізації у пацієнтів з гемофілією А

Локалізація кровотечі	Причини	Симптоми, ознаки	Тактика
Внутрішньом'язова (будь-який м'яз)	Травма, розтягнення, спонтанно	Дискомфорт у м'язі, вимушене положення кінцівки; сильний біль під час активного скорочення чи розтягнення м'яза; болісність/напруженість; болісність під час пальпації; набряк. При компартмент-синдромі: посилення болю, втрата чутливості, втрата функції, зменшення кровопостачання у дистальній ділянці кінцівки (вимірювання тиску). Крововилив у клубово-поперековий м'яз: біль у нижній частині живота, паху та/або нижній частині спини у поєднанні з неможливістю випростатися або підвестися із сидячої пози; біль під час розгинання, але не при ротації кульшового суглоба; симптоми можуть симулювати клініку гострого апендициту включно з позитивним симптомом Блюмберга. При стисканні стегнового нерва: парестезія в медіальних ділянках стегна, втрата сухожилкового рефлексу надколінника, слабкість чотириголового м'яза	Негайне в/в введення КФК ¹ ; дотримання принципів PRICE ² : спокій для ураженого м'яза; за можливості, підняти ушкоджену ділянку для зменшення набряку; за необхідності накласти шину на пошкоджену кінцівку в комфортному положенні та регулювати положення для уникнення болю; холод на ділянку ураженого м'яза на 15-20 хв кожні 4-6 год. Не накладати лід безпосередньо на шкіру. Знеболення відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Негайна госпіталізація для запобігання погіршенню/втрата функції при таких крововиливах: у клубово-поперековий м'яз (ризик паралічу стегнового нерва); у задні відділи гомілки (ризик ураження заднього великогомілкового та глибокого малогомілкового нервів); у згиначі передпліччя (ризик ішемічної контрактури Фолькмана). Суворий ліжковий режим. УЗД/КТ/МРТ ОРА. Повторні введення КФК за потреби. Моніторинг болю та ознак НВП/компартмент-синдрому; за їхнього виявлення – фасціотомія у період до 12 год після діагностики. Після зменшення болю – реабілітація ⁴
Суглобова (гемартроз)	Травма, спонтанно; частіше у суглобах-мішенях	Аура: поколювання, стискання. Будь-яке поєднання таких ознак: посилення набряку/підвищення локальної температури над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості в суглобі/труднощі використання кінцівки порівняно із звичним рівнем	Негайне в/в введення КФК ¹ ; дотримання принципів PRICE; відповідне знеболення ³ . За відсутності відповіді – негайна госпіталізація. Визначити рівень FVIII, послити замісну терапію КФК, провести аналіз на інгібітори або розглянути альтернативний діагност (септичний артрит, перелом). Артроцентез проводять лише за підозри на інфекцію або при напруженому болючому гемартрозі > 24 год (особливо кульшовий суглоб) під факторним прикриттям з рівнем активності 30-50 МО/дл протягом 48-72 год. Після зменшення болю – реабілітація ⁴
ЦНС/ВЧК	Підтверджена/підозрювана травма голови або хребта; спонтанно	Значний/тривалий біль голови, сонливість, порушення свідомості, неврологічні симптоми; раптовий сильний біль у спині (спинномозкова кровотеча)	Негайне введення КФК ¹ до проведення досліджень. Негайна госпіталізація. Підтримка захисного рівня FVIII до визначення причини і зупинення кровотечі. Невідкладна КТ/МРТ (у немовлят – УЗД) головного мозку, консультація невролога. При ВЧК – вторинна профілактика для запобігання рецидиву: мінімум 3-6 міс.; при високому ризику рецидиву – пожиттєво
Очні	Травма або інфекція	Біль, видимий крововилив, порушення зору	Негайне введення КФК ¹ . Негайна офтальмологічне обстеження (повторювати кожні 6-8 год до зупинення кровотечі)
Горло/шия	Місцева патологія; травма; сильний кашель	Локальний набряк або біль; іноді обструкція дихальних шляхів (задишка, порушення дихання, асфіксія)	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація, огляд отоларинголога. Підтримка захисного рівня FVIII до зупинення кровотечі. У разі місцевої інфекції антибіотики, допоміжні гемостатичні засоби ⁴
Шлунково-кишкова	Хвороби ШКТ; тяжкі хвороби печінки; спонтанно	Гематемезис (блювання кров'ю), гематохезія (ректальне відходження свіжої крові) або мелена; при хворобах печінки можлива печінкова енцефалопатія	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація до ВІТ. Визначення причини кровотечі. Ендоскопія, рентгенологічна візуалізація для визначення причини кровотечі, специфічне лікування. Регулярний контроль гемоглобіну, корекція анемії; при хворобі печінки контроль аміаку в крові. Лікування печінкової енцефалопатії відповідно до затверджених галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Підтримка захисного рівня FVIII до зупинення кровотечі (КФК, антифібринолітики)
Черевна порожнина/заочеревинний простір	Травми; місцева патологія; спонтанно	Біль у животі, здуття, симптоми «гострого живота», паралітична кишкова непрохідність	Негайне введення КФК ¹ . Негайна госпіталізація до ВІТ. Підтримка захисного рівня FVIII до визначення етіології та зупинки кровотечі. Визначення етіології: детальний анамнез, оцінювання болю, огляд хірурга, УЗД/КТ живота, заочеревинного простору. Лікування причини кровотечі
Ниркові	Травми; місцева патологія (рак сечового міхура в осіб старшого віку); спонтанно	Біль у животі, набряки, сильний біль у боці та спині, гематурія	Госпіталізація. Помірна безболісна гематурія без дисфункції нирок/серця: замісна терапія фактором згортання крові, суворий ліжковий режим, гідратація (3 л/м ² площі поверхні тіла на добу), уникати застосування десмопресину. Біль або рясна/тривала/рецидивуюча гематурія: негайне повторне введення КФК до зупинення кровотечі; уникати антифібринолітиків; УЗД (прохідність сечових шляхів, наявність згустків), консультація уролога ⁵
Ротова порожнина	Видалення зубів/зміна молочних зубів; гінгівіт, пародонтит; травми	Кровоточивість ясен, кровотеча з лунки зуба чи інших ділянок ротової порожнини, біль	Визначити місце кровотечі, за можливості накласти стискальний тампон на 15-30 хв та/або шви. Антифібринолітики 5-7 днів. Консультація стоматолога/щелепнолицевого хірурга для визначення причини й тяжкості кровотечі. При персистуючій кровотечі: КФК + місцеві засоби ⁶ ; уникати вживання твердої їжі, енергійного полоскання рота та інтенсивної активності 3-5 днів; утримуватись від куріння ≥ 24 год, м'яка шина для захисту рани
Ніс (епістаксис)	Пошкодження/подроздриння слизової оболонки носа	Кров'яністі виділення, рясна кровотеча	Нахилити голову вперед, щоб уникнути ковтання крові, обережно видати слабкі згустки; міцно притиснути змочену крижаною водою марлю до перенісся в ділянці передньої носової перегородки (зона Літла) протягом 5-10 хв або місцеве застосування серветки, змоченої антифібринолітиком. Тампонада носа протипоказана через ризик кровотечі під час видалення тампона. Лікування причини кровотечі (проти набряку, антигістаміни, антибіотики, зволоження повітря тощо). При персистуючій кровотечі контроль життєвих показників та гемоглобіну до зупинення кровотечі. При рецидивах консультація лікаря-оториноларинголога
Розриви та садна	Порізи, подряпини, травми	Зовнішня кровотеча внаслідок пошкодження шкіри	Введення КФК ¹ , консультація хірурга, зашивання рани
Тяжкі менструальні кровотечі	Рівень FVIII < 40 МО/дл	Менорагія, дисменорея, післяпологова кровотеча або аномальна кровотеча у перименопаузальному періоді	Гормональна терапія (естроген/прогестерон/прогестин перорально, підшкірно або трансдермально; внутрішньоматочна система з левоноргестрелом); транексамова кислота 15-25 мг/кг кожні 6-8 год перорально

¹ Достатня доза і тривалість для зупинення кровотечі вказаної локалізації. ² Принципи PRICE: захист (Protection) – іммобілізація – шини, лонгетти; спокій (Rest) – відсутність навантажень; лід (Ice) – прикладання льоду/холоду на уражену ділянку на 15-20 хв із перервами, але не безпосередньо на шкіру; компресія (Compression); підняте положення кінцівки (Elevation). ³ Лікування болю відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. ⁴ Реабілітація проводиться до максимального/повного відновлення функції під наглядом фахівця з досвідом лікування гемофілії, під адекватним профілактичним прикриттям FVIII. ⁵ Десмопресин при легкій формі гемофілії А, антифібринолітики. ⁶ Накладання швів, місцево епінефрин, антифібринолітики у вигляді паст або рідини. Примітка: ВЧК – внутрішньочерепний крововилив; НВП – нейроваскулярні пошкодження; ППТ – площа поверхні тіла, ЦНС – центральна нервова система; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Пацієнтам/батькам/опікунам пацієнтів надають роз'яснювальну інформацію щодо необхідності профілактичної терапії та важливості її постійної підтримки.

Обґрунтування. Доведено, що розпочата на початку життя профілактична терапія (у віці до трьох років, бажано до виникнення першого крововиливу) високими й середніми дозами плазматичних або рекомбінантних КФК із СПН/ППН або препаратами нефакторної замісної терапії асоціюється із зниженням частоти суглобових кровотеч на 90% і більше, середнім показником річної частоти крововиливів у суглоби (РЧКС) менше 3, значущим сповільненням дегенеративних змін у суглобах. Профілактика також забезпечує захист від інших типів кровотеч, зокрема істотно зменшує ризик ВЧК, які є найвищими у дуже маленьких дітей.

Довгострокові переваги профілактики: зниження хронічного болю, функціональних обмежень та інвалідності внаслідок пошкодження ОРА; зменшення потреби в ортопедичній хірургії, невідкладній допомозі, госпіталізації та тривалості перебування у стаціонарі; можливість регулярного відвідування освітніх, рекреаційних і професійних заходів; покращення якості життя ЛЗГ.

Профілактика дає можливість ЛЗГ вести здоровий і активний спосіб життя включно з участю у більшості фізичних та соціальних видах діяльності (вдома, у школі, на роботі та в громаді), аналогічно до людей без гемофілії.

За неможливості забезпечити ефективну профілактику доцільно мінімізувати можливість травм у дитинстві, надалі здійснювати вибір професії, не пов'язаний із фізичним навантаженням або ризиковою поведінкою.

Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але мають проривні кровотечі, рекомендоване посилення профілактики з вимірюванням залишкових рівнів FVIII. Будь-який пацієнт, який не відповідає на адекватну замісну терапію FVIII, але така відповідь колись у нього була, перед збільшенням дози повинен пройти тест на інгібітор.

У пацієнтів із гемофілією А та утрудненим венозним доступом можливе встановлення пристрою центрального венозного доступу (ПЦВД). Часто саме встановлення ПЦВД супроводжується ускладненнями й ризиками, пов'язаними з хірургічною імплантацією ПЦВД, тому у пацієнтів з утрудненим венозним доступом для проведення профілактичного лікування надається перевага нефакторній профілактичній терапії з підшкірним (п/ш) введенням.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Профілактична терапія може призначатися у будь-якому віці, зокрема в пацієнтів із наявністю інгібіторів, відповідно до пункту 2 розділу IV, важливо підтримувати сталий рівень FVIII у крові вище 3-5 МО/дл (рис. 4).
- Пацієнтам із тяжким фенотипом гемофілії А (особливо дітям) рекомендовано ранній початок профілактики концентратами факторів коагуляції FVIII із СПН/ППН або

нефакторними препаратами для профілактичної терапії, такими як моноклональні антитіла, до початку ураження суглобів та, в ідеалі, – до трьох років для запобігання спонтанним і проривним кровотечам включно з гемартрозами, які можуть призвести до ураження суглобів.

- У підлітків і дорослих із гемофілією, у яких є ознаки ураження суглобів і які ще не були на профілактиці, рекомендовано розпочинати третинну профілактику для зменшення кількості гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії.

- Під час профілактичного лікування концентратом FVIII кожні півроку (за потреби – частіше) та під час виникнення кожного епізоду кровотечі проводять лабораторний контроль інгібіторів. У разі терапії нефакторними препаратами рутинний моніторинг рівня FVIII не показаний. У разі виникнення кровотеч проводять корекцію режиму терапії згідно з пунктом 3 розділу IV УКПМД (табл. 9, 11).

- У разі відсутності відповіді на адекватну замісну терапію FVIII у пацієнта, який колись демонстрував відповідь, перед підвищенням дози проводять тест на інгібітор.

- Перед призначенням профілактичного лікування КФК FVIII необхідно врахувати клінічні особливості пацієнта, наведені у табл. 6, та визначити первинну активність FVIII (не раніше ніж через 72 години після останнього введення плазматичного або рекомбінантного КФК FVIII із СПН/ППН); рівень відновлення (рівень FVIII через 30 хвилин після введення плазматичного або рекомбінантного концентрату FVIII); період напіввиведення FVIII; титр інгібіторів до FVIII.

- Пацієнтам, які дотримуються призначеного режиму профілактики, але мають проривні кровотечі, рекомендовано підвищення рівня профілактичного засобу з вимірюванням залишкових рівнів фактора та, за необхідності, проведення відповідних ортопедичних втручань.

- Пацієнтам із помірною/тяжкою формою гемофілії А, особливо тим, хто переніс небезпечно для життя кровотечу (наприклад, ВЧК), проводять профілактику концентратами FVIII або нефакторними препаратами для запобігання повторних кровотеч, що загрожують життю. Це особливо важливо протягом перших 3-6 місяців після ВЧК, оскільки у цей період ризик рецидиву найвищий.

- Кожен випадок проривної кровотечі на фоні профілактики потребує додаткового введення кровоспинних засобів (плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та інші) або препаратів шунтуючої дії та проведення лабораторного контролю.

- Надавати інформацію пацієнтам/батькам/опікунам щодо важливості уникнення застосування НПЗЗ, антиагрегантів, антикоагулянтів та в/м ін'єкцій.

Продовження на стор. 24.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 20.

Бажані:

- За необхідності провести встановлення ПЦВД пацієнтам з утрудненим венозним доступом.
- Навчити пацієнтів/батьків/опікунів самостійно проводити профілактичні заходи: введення препаратів через ПЦВД, проведення внутрішньовенних (в/в) інфузій/ін'єкцій або п/ш ін'єкцій препаратів.
- Після відповідного навчання пацієнтів/батьків/опікунів щодо своєчасного і точного ведення графіка введення профілактичних засобів, їх дозування, розпізнавання появи небажаних явищ, побічної дії або алергічних реакцій (якщо такі виникали під час застосування профілактичних засобів) та епізодів кровотеч на фоні профілактики розглянути можливість домашнього лікування пацієнта.

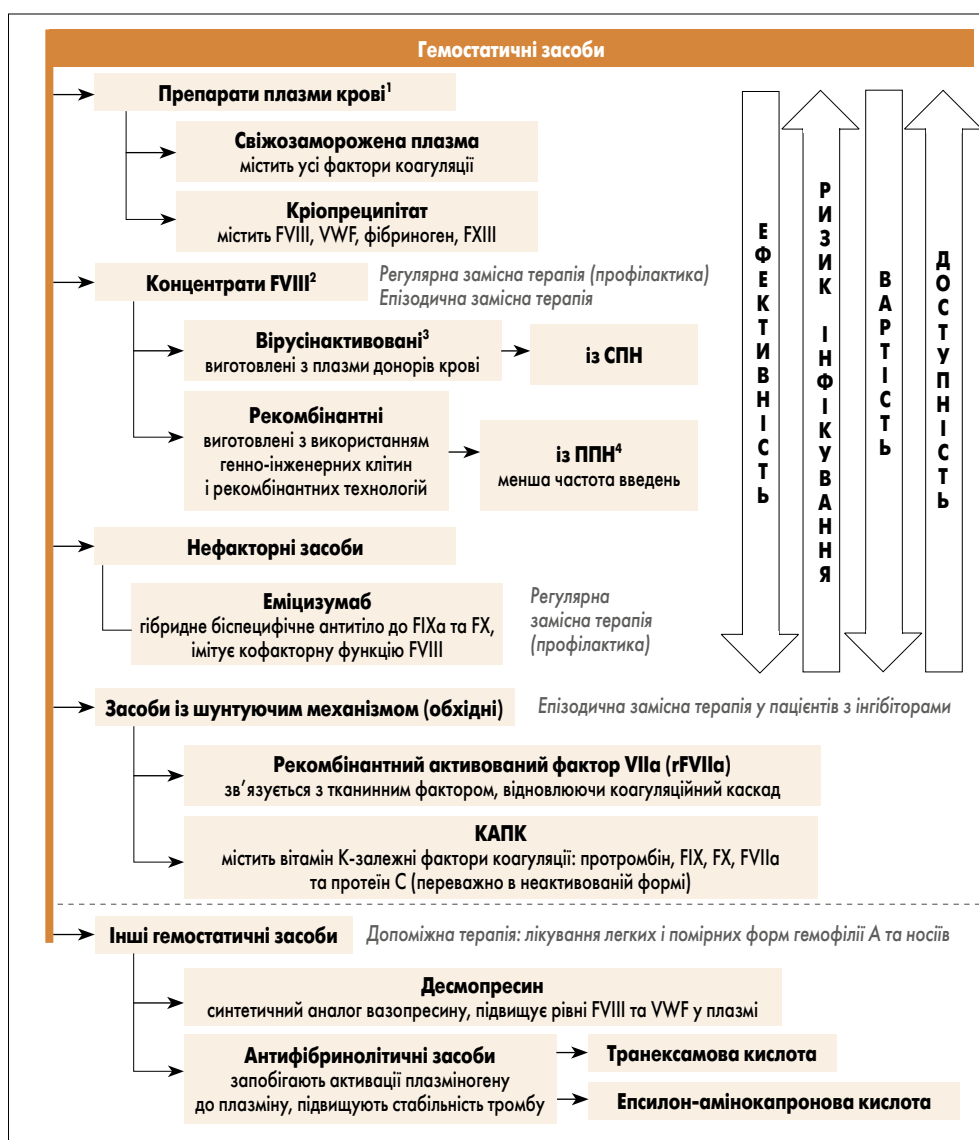


Рис. 4. Основні гемостатичні засоби, які використовуються при гемофілії А

¹Не рекомендовані Всесвітньою федерацією гемофілії (ВФФ) через застереження щодо якості, безпеки та ефективності (за винятком ситуацій, коли це єдиний доступний засіб). ²Перелік усіх препаратів на сучасному ринку – в «Онлайн-реєстрі концентратів факторів коагуляції ВФФ; детальна інформація – в інструкції з використання препаратів. ³Препарати, виготовлені з плазми за стандартами GMP (належної виробничої практики), мають відмінні докази безпеки щодо вірусів із ліпідними оболонками (ВІЛ, вірус гепатиту С). ⁴ППН досягається застосуванням технології злиття молекул або ПЕГ. Примітки: FVIIa – активований фактор VII; FVIII – активований фактор VIII; FX – фактор X; FXIII – фактор XIII; KAPK – концентрат активованого протромбінового комплексу.

4) Лікування гемофілії А

Положення протоколу. Лікування гемофілії А є комплексним і включає постійну замісну профілактичну терапію; екстрені втручання, якщо є епізоди кровотечі; усунення больового синдрому; профілактику та лікування інгібіторів, лікування ускладнень, пов'язаних з ОРА, та супутніх захворювань. Призначення лікування здійснює індивідуально для кожного пацієнта лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий у ЗОЗ, де надається спеціалізована медична допомога пацієнтам із гемофілією.

Основним методом лікування гемофілії А є замісна терапія впродовж життя у режимі профілактичної терапії. Якщо пацієнт не отримував первинної або вторинної профілактики (відповідно до класифікації профілактики гемофілії А на основі її початку), профілактичну терапію слід призначити у будь-якому віці і проводити тривалий час, здебільшого пожиттєво.

Обґрунтування. Застосування концентратів FVIII може призводити до утворення інгібіторів – антитіл класу IgG до екзогенного FVIII, які нейтралізують дію введених КФК та частіше трапляються при тяжких формах гемофілії А. Поява інгібіторів є найтяжчим ускладненням гемофілії, яке потребує постійного скринінгу і специфічного ведення та асоціюється з утрудненим контролем кровотеч, вищим ризиком ускладнень, пов'язаних з ОРА, більшими витратами на лікування, частішою потребою у госпіталізації та уятеро вищими показниками смертності.

У раніше нелікованих пацієнтів кумулятивна частота появи інгібіторів становить ≈30%, із них 79% виникають протягом перших 20 експозицій, а решта (21%) – протягом перших 75 експозицій. Це зумовлює потребу регулярного скринінгу на інгібітори під час замісної терапії FVIII.

Подальша тактика лікування визначається титром інгібіторів. Можливі варіанти терапії включають терапію індукції імунної толерантності (ІТ) із застосуванням високих доз КФК для досягнення елімінації інгібіторів або використання нефакторних препаратів чи засобів із шунтуючим механізмом дії для забезпечення гемостазу альтернативним шляхом. Застосування еміциумабу у пацієнтів з інгібіторами та простіший режим терапії дають змогу рекомендувати його призначення як тривалу профілактичну терапію, що має переваги порівняно з іншими методами лікування.

Важливим аспектом лікування гемофілії є лікування ускладнень, пов'язаних з ОРА, зважаючи на їхню поширеність, погіршення з часом, ранній інвалідизуючий вплив, ризик небезпечних ускладнень і негативний вплив на якість життя.

Початок кровотечі в суглоб пацієнти часто сприймають як відчуття «аури». Його описують як поколювання та стискання в суглобі, що передуює появі клінічних ознак. Суглобовий крововилив (гемартроз) визначається як епізод, що характеризується поєднанням будь-яких із цих ознак: посилення набряку або нагрівання шкіри над суглобом; посилення болю; поступова втрата обсягу рухливості або труднощі з використанням кінцівки порівняно з основним рівнем.

Метою лікування гострого гемартрозу є якнайшвидше зупинення кровотечі. Лікування слід розпочинати, щойно пацієнт запідозрив кровотечу, до появи явного набряку, втрати функції суглоба та появи болю.

Зупинення кровотечі потребує індивідуальної гемостатичної терапії. Лікування включає знеболення, специфічне консервативне або хірургічне лікування, постійну фізичну терапію під наглядом фахівців із досвідом лікування гемофілії.

У пацієнтів, у яких часто викають кровотечі в м'які тканини (зазвичай у м'яз, прилеглий до кістки), можуть утворюватися псевдопухлини внаслідок неправильного лікування. За відсутності належного лікування псевдопухлина може збільшуватися, тиснути на прилеглі нейроваскулярні структури і навіть спричинити компартмент-синдром і патологічні переломи.

Псевдопухлини можна діагностувати і згодом послідовно відстежувати за допомогою УЗД, КТ, МРТ.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- У разі гострої кровотечі негайно вводити концентрат FVIII, дозу якого розраховувати відповідно до пункту 2 розділу IV та/або застосовувати додатковий гемостатичний засіб (див. табл. 1).
- Якщо симптоми й ознаки кровотечі зберігаються, незважаючи на застосування правильно розрахованих доз КФК, слід розглянути наявність інгібіторів або альтернативних діагнозів, таких як септичний артрит або перелом.
- У разі виникнення гострої кровотечі на фоні профілактики у пацієнтів з інгібіторами здійснюється розрахунок необхідної дози гемостатичних засобів або призначаються альтернативні методи лікування (рис. 5 та пункт 2 розділу IV).
- У пацієнтів із гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкореагуючі інгібітори, розглядають проведення ІТ, що передбачає часте (іноді щоденне) введення концентратів FVIII до зникнення інгібіторів.
- У разі частих проривних або рецидивуючих кровотеч пацієнта скеровують на консультацію до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією, для визначення подальшої тактики і корекції лікування.
- Якщо виникла підозра на гостру масивну кровотечу (у м'яз, суглоб, ЦНС), виникнення компартмент-синдрому або псевдопухлини, необхідно:
 - негайно ввести плазматичний або рекомбінантний концентрат FVIII зі СПН/ППН у дозі, яка визначається локалізацією кровотечі;
 - у пацієнтів при внутрішньом'язових кровотечах з ознаками компартмент-синдрому та нейроваскулярними пошкодженнями показана фасціотомія протягом 12 годин із моменту встановлення діагнозу, до того як виникнуть незворотні процеси ураження тканини внаслідок некрозу;
 - у пацієнтів із гемофілією, у яких розвинулися великі псевдопухлини, рекомендоване їхнє хірургічне видалення разом із псевдокапсулою з подальшим ретельним моніторингом та тривалою профілактикою для запобігання повторному крововиливу;
 - при напруженому, болісному гемартрозі та за відсутності позитивної динаміки протягом 24 годин після первинного введення КФК (особливо якщо крововилив у кульшовий суглоб) або за підозри інфекції доцільно провести артроцентез (пункція суглоба, видалення крові зі суглобової сумки); рутинне проведення артроцентезу не рекомендовано;
 - якщо хронічний синовіт персистує, супроводжується частими рецидивуючими крововиливами та не контролюється іншими методами лікування, розглядають проведення синовектомії;
 - провести фізикальне обстеження, лабораторні тести з обов'язковим визначенням гемоглобіну, гематокриту, кількісним визначенням активності FVIII і титру інгібіторів;
 - забезпечити знеболення відповідно до стандарту медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей», провести інші лікувальні заходи та консультації фахівців залежно від локалізації кровотечі;
 - оцінити відповідь на терапію відповідно до пункту 2 розділу IV цього УКПМД (табл. 10).

• Оцінювання стану суглобів після кожної кровотечі; за необхідності забезпечити відповідні консультації фахівців і лікування патології ОРА.

• Вибір гемостатичних засобів у разі гострої кровотечі у пацієнтів з інгібіторами здійснюється за алгоритмом (див. рис. 5).

• У разі гострої кровотечі у пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами рекомендована терапія обхідними засобами (rFVIIa або КАПК) на вибір. Якщо монотерапія обхідним засобом не спрацьовує, рекомендоване чергування введення rFVIIa та КАПК, як наведено у розділі IV (табл. 14а, 14б), із ретельним клінічним моніторингом щодо ризику тромбозу. Після досягнення і підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3-5 днів дозування поступово зменшують впродовж 1-3 тижнів.

- У пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, для супроводу оперативного втручання призначають rFVIIa, а не КАПК, через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно обережно призначати rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення), через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та емболії легеневої артерії.
- У разі виникнення загострень супутніх захворювань пацієнтів скеровують на консультації до відповідних фахівців з обов'язковими рекомендаціями гематолога щодо безпеки з огляду на ризик кровотеч.

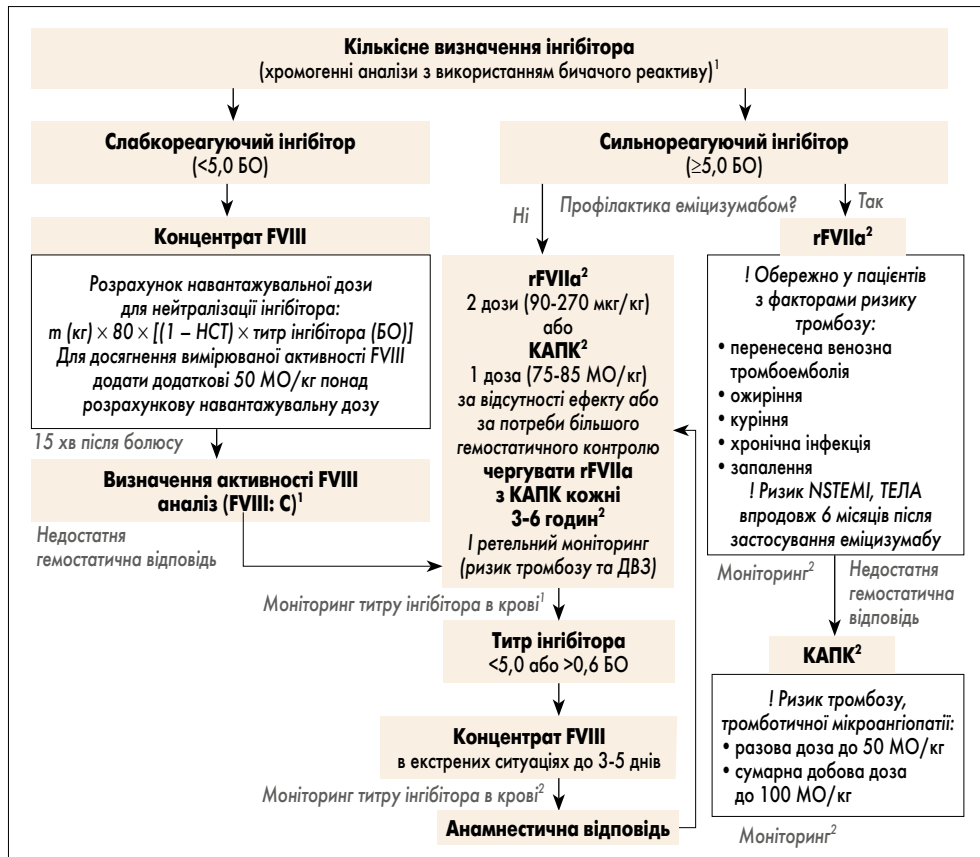


Рис. 5. Алгоритм лікування гострої кровотечі у пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами

¹ Для вимірювання активності FVIII: C у плазмі крові та титру інгібіторів ВФГ рекомендує хромогенні аналізи FVIII з використанням бичачого реактиву (бичачий FX у наборі реактивів). ² Методи моніторингу – тромбеластографія або аналіз утворення тромбіну. Примітка: НСТ – гематокрит; m – маса тіла; NSTEMI – гострий інфаркт міокарда без елевачії сегмента ST; rFVIIa – рекомбінантний активований фактор VII; ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання; аРСС – концентрат активованого протромбінового комплексу; ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

5) Госпіталізація

Положення протоколу. Екстрена госпіталізація пацієнтам із гемофілією показана у разі тяжкої кровотечі, яка загрожує життю або становить ризик втрати кінцівки, або для проведення планових чи ургентних хірургічних втручань з будь-якого іншого приводу.

Пацієнт може бути госпіталізований у разі серйозних супутніх соматичних захворювань або для проведення обстежень, які неможливо здійснити в амбулаторних умовах.

Направлення на госпіталізацію надає лікар загальної практики – сімейний лікар, лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий або інший фахівець відповідно до показань.

Обґрунтування. У разі тяжкої кровотечі, що загрожує життю або втратою кінцівки, потрібно якнайшвидше забезпечити ефективний гемостаз, що потребує в/в інфузій плазматичних або рекомбінантних КФК зі СПН/ППН (іноді тривалих), раннього виявлення потенційних ускладнень кровотеч з ураженням нейроваскулярних структур або внутрішніх органів та ретельного клінічно-лабораторного моніторингу, що найкраще реалізується в умовах стаціонару.

У певній частині пацієнтів навіть на фоні профілактичного лікування виникають проривні кровотечі, які потребують екстрених додаткових введень концентратів FVIII та/або інших гемостатичних засобів для зупинення кровотечі. Після комплексного навчання і підготовки у гематолога невідкладну допомогу може здійснювати пацієнт/батьки/опікун в домашніх умовах. Негайне введення необхідної дози плазматичних або рекомбінантних КФК із СПН/ППН після розпізнавання ранніх ознак кровотечі значно скорочує проміжок часу між виникненням кровотечі та початком лікування, що має вирішальне значення у ЛЗГ та дає змогу скоротити і тривалість лікування, і сумарну кількість введених КФК.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Показання для госпіталізації пацієнта з гемофілією А:
 - гостра кровотеча, що загрожує життю або втратою кінцівки, для лікування, спостереження та контролю больового синдрому;
 - необхідність проведення планових операцій, ургентних втручань, інвазивних процедур або для проведення обстежень, які неможливо здійснити в амбулаторних умовах, та обов'язково після консультації з гематологом, для забезпечення адекватного гемостазу до і після процедури.
- Перед госпіталізацією для планового втручання лікар-гематолог/лікар – гематолог дитячий визначає активність FVIII, титр інгібіторів, забезпечує адекватну гемостатичну підтримку до та після втручання: тривалість замісної терапії – щонайменше 3 дні при малих хірургічних процедурах; щонайменше 7-10 днів при великих хірургічних втручаннях.
 - У пацієнтів із гемофілією А, яким проводять хірургічне втручання, за необхідності слід розглянути застосування антифібринолітиків і топічних гемостатичних препаратів, якщо додатково потрібна допоміжна терапія до замісної терапії КФК.

- У пацієнтів із гемофілією А, яким проводять велике хірургічне втручання, не рекомендована фармакологічна тромбoproфілактика.
- Після хірургічного втручання необхідно провести оцінювання адекватності гемостазу пацієнта відповідно до пункту 2 розділу IV (табл. 15).
- У пацієнтів, які вперше отримували інтенсивну замісну терапію, провести повторний скринінг на наявність інгібіторів через 4-12 тижнів після операції.

6) Подальше спостереження

Положення протоколу. Амбулаторне спостереження забезпечує лікар загальної практики – сімейний лікар/лікар-педіатр/лікар-терапевт, які пройшли відповідне навчання, або лікар-гематолог, лікар – гематолог дитячий. Воно включає постійний контроль відповіді на терапію, симптоматичне лікування, заходи для раннього виявлення і лікування ускладнень, фізичну терапію та реабілітацію після кровотеч та для корекції порушень ОРА, профілактику і лікування супутніх захворювань, профілактичну стоматологічну допомогу і психологічно-соціальну підтримку.

Будь-які планові операції, інвазивні процедури, стоматологічні втручання і лікування серйозної супутньої патології проводять винятково у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією, або за умови консультування із спеціалістами з досвідом лікування пацієнтів із гемофілією А.

Обґрунтування. Існують докази, що ефективна профілактика, раннє виявлення та адекватне лікування кровотеч у пацієнтів із гемофілією А забезпечує кращі довгострокові результати, мінімізує ризик ураження ОРА і низки серйозних ускладнень (компаратмент-синдром, контрактури, псевдопухлини, гемофілічні артропатії тощо). Кінцева мета спостереження – зменшення захворюваності, інвалідизації, смертності та покращення якості життя пацієнтів із гемофілією А.

У ЛЗГ та інколи носіїв будь-яка травматична подія асоціюється з ризиком кровотечі та потребує посиленних заходів для забезпечення гемостазу.

Лікування карієсу зубів і хвороб пародонта підвищує ймовірність кровотечі з ясен, може привести до втрати зубів та ускладнення жування. Тому усі пацієнти повинні проходити регулярні профілактичні стоматологічні огляди й оздоровлення ротової порожнини. Дітям стоматологічну допомогу потрібно надавати від періоду прорізування зубів (вік ≈ 6 місяців) для зниження ризику ускладнень, захворюваності та впливу на стан здоров'я.

Екстракцію зубів та інші інвазивні процедури (імплантація, хірургічні втручання на пародонті, біопсія ясен) слід проводити лише з індивідуальним планом підтримки гемостазу, погодженим із лікарем-гематологом. Для знеболення слід використовувати місцевий анестетик із судинозвужувальним засобом і повільне введення одноразовою голкою тонкого калібру. Анестезія нижньощелепного зубного нерва, верхнього зубного нерва або ін'єкції у дно порожнини рота чи судинну тканину язика асоціюються з вищим ризиком утворення гематом та потребують системних заходів посилення гемостазу або використання безпечних альтернатив, наприклад, інтралігаментарної анестезії окремого зуба або щічної інфільтрації.

Ризик зниження мінеральної щільності кісток у ЛЗГ вищий, ніж у загальній популяції. Способи зміцнення здоров'я кісток включають запобігання гемартрозів, регулярні фізичні навантаження, контроль маси тіла й адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію з їжею.

Дітям і дорослим із гемофілією А для уникнення інфекцій важливо проводити такі самі планові щеплення, що й у загальній популяції, але надавати перевагу п/ш введенню вакцин та враховувати застереження щодо щеплень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Регулярні огляди протягом усього життя важливі для перегляду спільного плану профілактики включно з типом препарату, дозуванням та частотою введення, які потрібно коригувати відповідно до маси тіла пацієнта, схильності до кровотеч та інших факторів.

Необхідні дії

Обов'язкові:

- Проводити планове обстеження дорослих пацієнтів із гемофілією раз на рік та двічі на рік (кожні 6 місяців) для дітей, що включає клінічне оцінювання результатів лікування і лабораторне оцінювання (вихідну активність FVIII; рівень відновлення FVIII; період напіввиведення FVIII; титр інгібіторів до FVIII, якщо проводиться замісна терапія КФК).
- Оцінювання стану суглобів проводити після кожного гемартрозу та планово раз на рік.
- Визначення активності FVIII в плазмі крові проводити пацієнтам і носіям перед серйозними процедурами, хірургічними втручаннями та у разі планування вагітності.
- Визначення активності FVIII в плазмі крові та обстеження жінок, які є носіями, проводити у третьому триместрі вагітності для оцінювання ризику кровотечі під час пологів і в післяпологовий період.
- Надавати направлення на медичні послуги (стоматологічні, хірургічні, гінекологічні тощо) до відповідних фахівців, які мають досвід лікування гемофілії. Перед будь-якою стоматологічною операцією чи іншою інвазивною процедурою в ротовій порожнині слід планувати індивідуальну підтримку гемостазу за консультацією лікаря-гематолога/лікаря – гематолога дитячого.
- Здійснювати регулярний контроль індексу маси тіла та рекомендації щодо підтримки нормальної маси тіла.
- Рекомендувати безпечну регулярну фізичну активність, адекватний рівень споживання вітаміну D і кальцію з продуктами харчування.
- Надавати рекомендації щодо проведення пологів у носіїв лише після консультації з лікарем-гематологом із чіткими детальними рекомендаціями щодо терапії супроводу пологів і моніторингу рівня FVIII, для забезпечення рівнів FVIII $> 50\text{ МО/дл}$ під час пологів і щонайменше впродовж трьох днів після вагінальних пологів та п'яти днів після кесаревого розтину; уникати інструментальних пологів.

Продовження на стор. 26.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 20.

- Забезпечити жінкам-носіям спостереження після пологів принаймні два тижні (максимально до двох місяців) через ризик первинної та вторинної післяпологової кровотечі.
- Проведення профілактичних щеплень здійснюється відповідно до віку згідно з чинним Календарем профілактичних щеплень в Україні; перевагу потрібно надавати п/ш введенню вакцин з урахуванням застережень щодо щеплень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
- Якщо вакцина може бути введена лише в/м, слід ввести дозу плазматичного або рекомбінантного КФК із СПН/ППН та користуватися голкою найменшого калібру. Перед введенням вакцини слід на 5 хвилин прикласти до місця ін'єкції пакет із льодом; після введення вакцини притиснути місце ін'єкції впродовж 10 хвилин, щоб зменшити кровотечу й набряк. Для дітей і дорослих із ВІЛ-інфекцією рекомендована стандартна імунізація включно з вакцинами проти пневмокока, грипу, COVID-19, вірусних гепатитів А і В, проте слід уникати введення живих вірусних вакцин (проти вітряної віспи, жовтої лихоманки, ротавірусу, пероральної поліомієлітної вакцини і комбінованих вакцин проти кору, паротиту і краснухи).
- Проводити навчання пацієнтів/батьків/опікунів щодо розпізнавання симптомів кровотечі і надання невідкладної допомоги в домашніх умовах, надавати інформацію щодо захворювання і рекомендації зі способу життя та його модифікації, фізичної активності тощо; надавати соціально-психологічну підтримку за необхідності.

IV. Опис етапів медичної допомоги

1. Діагностика

Рання діагностика гемофілії є вкрай важливою для призначення відповідного лікування. Однозначний діагноз гемофілії ґрунтується на кількісному аналізі факторів коагуляції, за допомогою якого виявляють дефіцит FVIII або FIX.

Гемофілію переважно мають лише особи чоловічої статі, які успадковують змінену материнську X-хромосому. У жінок гемофілія (рівень FVIII або FIX <40 МО/дл) трапляється рідко; у таких випадках зміненими є обидві X-хромосоми, або одна хромосома пошкоджена, а інша – неактивна. Жінка з однією зміненою X-хромосомою вважається носієм гемофілії.

Гемофілію слід запідозрити у пацієнтів, в анамнезі яких є будь-який із перелічених симптомів:

- легке виникнення синців;
- спонтанні крововиливи (крововиливи без очевидної/відомої причини), зокрема внутрішньосуглобові, внутрішньом'язові та крововиливи у м'які тканини;
- надмірна кровотеча після травми або хірургічного втручання.

Поширені типи кровотечі у новонароджених і дітей молодших двох років із тяжкою гемофілією:

- крововиливи в м'які тканини та внутрішньосуглобові крововиливи – про кровотечі у суглоби/м'язи немовлят і дітей раннього віку може свідчити небажання користуватися кінцівкою;
- ранні симптоми внутрішньосуглобових крововиливів у маленьких дітей є основним індикатором тяжкої гемофілії;
- кровотечі, пов'язані з медичними процедурами (наприклад, венепункцією, встановленням центрального катетера, обрізанням крайньої плоті, п'ятковим тестом для новонароджених);
- крововиливи в шкіру та слизові оболонки (наприклад, ротової порожнини, порожнини носа);
- екстракраніальні крововиливи.

У разі підозри на гемофілію необхідно розглянути анамнез пацієнта щодо випадків кровотечі, аномальних або нез'ясованих кровотеч у сімейному анамнезі, які виникали у рідних братів чи сестер або родичів чоловічої статі по материнській лінії (тобто двоюрідного брата, дядька або діда по материнській лінії), щоб оцінити схему успадкування і встановити діагноз.

Характерним фенотипом гемофілії А є схильність до кровотеч, тяжкість яких корелює зі ступенем дефіциту FVIII. У людей із тяжкими формами гемофілії А виникають спонтанні крововиливи, які можуть бути небезпечними і становити загрозу для життя. Крововиливи, розвиток інгібіторів до FVIII, ускладнення з боку ОРА та інші серйозні наслідки хвороби зазвичай виникають у чоловіків, але можуть спостерігатися й у деяких жінок-носіїв, та потребують пожиттєвих лікувально-превентивних заходів (табл. 2а, 2б).

Ступінь тяжкості	Рівень FVIII	Епізод кровотечі
Легкий	5-40 МО/дл (0,05-0,40 МО/мл) або 5-40% від нормального рівня	Сильна кровотеча при серйозній травмі або хірургічному втручанні; рідкісні спонтанні кровотечі
Середній	1-5 МО/дл (0,01-0,05 МО/мл) або 1-5% від нормального рівня	Періодичні спонтанні кровотечі; тривала кровотеча при легкій травмі або хірургічному втручанні
Тяжкий	< 1 МО/дл (<0,01 МО/мл) або <1% від нормального рівня	Спонтанні внутрішньосуглобові та внутрішньом'язові крововиливи, здебільшого за відсутності відомих причин, які впливають на гемостаз

Кровотечі	Локалізація	Частота
Серйозні	Суглоби (гемартроз)	≈70-80%
	Частіше – в одноосьові суглоби: гомілковостопні, колінні, ліктьові; рідше – у багатоосьові: плечові, зап'ястя, кульшові	≈10-20%
	Слизова оболонка рота, носа та сечостатевої шляхів	
Загрозливі для життя	Шлунково-кишкова	≈5-10%
	Шия/горло	
	Внутрішньочерепна	<5%

Лабораторні коагуляційні тести

Діагностика гемофілії ґрунтується на використанні скринінгових тестів, таких як ПЧ і АЧТЧ, або аналізів функцій тромбоцитів для виявлення можливої причини кровотечі (з урахуванням того факту, що нормальні результати скринінгових тестів не виключають можливості наявності клінічно значущого порушення гемостазу) та підтвердження діагнозу аналізами на концентрацію факторів коагуляції у плазмі крові.

Забір зразків крові

Перед проведенням тестів рекомендовано дотримуватися звичайної дієти без нічного голодування та уникати інтенсивних фізичних навантажень, безпосередньо перед венепункцією відпочити декілька хвилин (інтенсивне фізичне навантаження, стрес, запалення і вагітність призводять до підвищення активності FVIII та VWF).

Коагуляційні дослідження є дуже чутливими до різних факторів впливу. Тому потрібно дотримуватись певних вимог під час підготовки до дослідження, а саме: уникати лікування з введенням плазми крові (свіжозамороженої) протягом 3-4 тижнів перед дослідженням, введення концентратів FVIII за 4-5 діб перед дослідженням, впродовж 7-10 днів перед дослідженням уникати ліків із потенційним впливом на результати тестів (ацетилсаліцилова кислота).

Гіперліпідемія може впливати на визначення часу згортання крові, якщо використовуються коагулометри з оптичними системами.

Венепункція проводиться в асептичних умовах голкою 19-21 калібру для дорослих та 22-23 калібру для дітей. Зразок відбирають безпосередньо з вени, без використання катетера, впродовж 1 хвилини після накладання джгута, уникаючи тривалого венозного застою. Кров збирають у пластиковий шприц або вакуумну систему збору, уникаючи спінування. У присутності пацієнта зразки крові негайно маркують (ім'я та прізвище пацієнта, ідентифікаційний номер або дата народження, дата і час відбору).

Результати скринінгових тестів дають змогу частково охарактеризувати категорію порушень гемостазу та визначити потребу в подальших дослідженнях. У деяких пацієнтів із легкими порушеннями гемостазу (ХФВ, генетично підтверджені легкі форми гемофілії А або В, порушення функції тромбоцитів, дефіцит FXIII, рідкісні порушення фібринолізу) результати скринінгових тестів можуть виявитися нормальними (табл. 3).

Можливий діагноз	Протромбіновий час	Активованний частковий тромбопластиновий час	Кількість тромбоцитів
Норма	N	N	N
Гемофілія А або В	N	Пролонгований*	N
Хвороба фон Віллебранда	N	N/Пролонгований*	N/Знижена
Дефект тромбоцитів	N	N	N/Знижена

* Така ж картина можлива за умов дефіциту FXI, FXII, прекалікреїну або високомолекулярного кініногену; N – у межах норми.

При первинному діагностичному обстеженні пацієнтів із клінічною підозрою на гемофілію А рекомендовано використовувати одностадійний аналіз FVIII, а за потреби – і хромогенний аналіз FVIII: С.

Пацієнтам з аномальними результатами скринінгових тестів можна провести корекційні або змішувальні тести з використанням ПНП, щоб визначити, чим зумовлені порушення – дефіцитом FVIII чи циркулюючими антикоагулянтами або інгібіторами.

Тест на інгібітори

Слід проводити систематичний контроль та комплексне лікування інгібіторів для ЛЗГ, особливо коли пацієнти перебувають у групі найвищого ризику протягом перших 20 експозицій КФК (під «однією експозицією» мають на увазі усі КФК, які вводяться протягом 24-годинного періоду) і до досягнення 75 експозицій. Скринінг та аналізи на інгібітори є життєво важливим для будь-якої комплексної програми лікування гемофілії. Окрім планових тестів під час профілактики КФК, визначення інгібіторів показане у випадках, зазначених у табл. 4.

Контроль	Показання для призначення
Після першої експозиції*	Після інтенсивної (>5 днів поспіль) експозиції КФК упродовж 4 тижнів після останнього введення
	Рецидиви кровотеч або крововиливів у суглоб-мішень, незважаючи на адекватну замісну терапію КФК
	Відсутність відповіді на адекватну замісну терапію КФК
	Нижчий за очікуваний рівень відновлення FVIII у плазмі або період напіввиведення FVIII <6 годин після застосування концентрату FVIII із СПН
Перед операцією	Неоптимальна клінічна або лабораторна відповідь на замісну терапію КФК
	Неоптимальна післяопераційна відповідь на замісну терапію КФК

Експозиція – будь-який 24-годинний період, протягом якого вводиться препарат, що містить FVIII.
* Систематичний контроль інгібіторів і комплексне лікування під час призначення первинної профілактики з КФК слід проводити впродовж перших 20 експозицій КФК (одна експозиція – це усі КФК, які вводять протягом 24-годинного періоду) і до досягнення 75 експозицій.

Кількісне визначення інгібіторів проводиться методом Бетезда в модифікації Неймегена. Позитивний результат тесту на інгібітор для FVIII – це титр >0,6 БО, титри <5,0 БО визначаються як слабкорегулюючий інгібітор, титри ≥5,0 БО – як сильнорегулюючий

інгібітор. Транзиторний інгібітор – це позитивний інгібітор, титр якого опускається нижче від граничного рівня протягом 6 місяців від початкового виявлення без будь-яких змін у схемі лікування, незважаючи на продовження антигенного навантаження КФК. Персистуючий (стійкий) інгібітор – це інгібітор, титр якого знижується або перстає визначатися після тривалого періоду відсутності впливу КФК; проте через 3-5 дб після повторного навантаження КФК знову підвищується (анамнестична відповідь).

Генетичне дослідження

Коли може бути запропоноване генетичне дослідження:

- в усіх випадках із клінічно підозрюваною гемофілією або у разі гемофілії з підтвердженням лабораторним діагнозом;
- усім облігатним носіям для визначення молекулярного варіанта для можливої майбутньої пренатальної діагностики;
- усім жінкам родини, які входять до групи ризику, для встановлення статусу носія, що є критично важливим для оптимального пренатального консультування і тестування, якщо це показано, або для передімплантаційної генетичної діагностики;
- усім жінкам із симптомами (з низьким рівнем FVIII або FIX) без родинної історії;
- для прогнозування ризику розвитку інгібіторів у осіб із гемофілією;
- для прогнозування відповіді на терапію ПТ.

Носіями гемофілії А є виключно жінки (див. табл. 5), які здебільшого не мають симптомів хвороби, оскільки, незважаючи на наявність аномального гену F8 в одній X-хромосомі, інша X-хромосома містить нормальний ген, що виробляє FVIII на рівні нижньої межі діапазону норми.

Таблиця 5. Особи, яких вважають носіями гемофілії А

Облігатні носії	Потенційні носії
<ul style="list-style-type: none"> • Усі біологічні дочки батька з гемофілією А. • Біологічна мати дитини з гемофілією А (брат, дід по материнській лінії, дядько, племінник або двоюрідний брат) або є підтвердженим носієм (мати, сестра, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра). • Біологічна мати ≥ 2 дітей із гемофілією А 	<ul style="list-style-type: none"> • Біологічна дочка, сестра, мати, бабуся по материнській лінії, тітка, племінниця або двоюрідна сестра носія гемофілії А. • Біологічна мати дитини з гемофілією, у якій не встановлено наявності гемофілії А або немає встановленого носія у сімейному анамнезі

2. Лікування

Профілактична терапія

Пацієнти з повторними кровотечами в молодому віці, які мають суглоби-мішені, потребують набагато вищих залишкових рівнів FVIII та інтенсивнішого режиму профілактичної терапії для запобігання майбутнім кровотечам. Фенотип схильності до кровотеч, наведений у табл. 6, є результатом сукупного впливу генотипу пацієнта, стану здоров'я суглобів і особливостей поведінки.

Таблиця 6. Чинники, що впливають на фенотип схильності до кровотеч

Генетичні відмінності	Негенетичні відмінності
<ul style="list-style-type: none"> • Варіант гемофілії • Рівні інших про- та антикоагулянтних білків • Запальні реакції, що впливають на сприйнятливості до ушкодження суглобів унаслідок кровотеч 	<ul style="list-style-type: none"> • Рівні та типи активності • Функціональна здатність і фізична координація (сила, гнучкість, рівновага, стабільність, рухливість) • Ризикова поведінка • Будова тіла, зокрема стан м'язів • Наявність суглобів-мішеней або встановленої гемофілічної артропатії • Виникнення травми

Найкращі результати забезпечує максимально ранній початок профілактики, що зумовлює класифікацію профілактики за часом (табл. 7).

Таблиця 7. Визначення профілактики за часом ініціації

Визначення	Часовий проміжок
Первинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата за відсутності задокументованих ушкоджень суглобів, визначених фізичним оглядом та/або діагностичними методами візуалізації до виникнення другого клінічно очевидного гемартрозу і до досягнення 3-річного віку
Вторинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата після ≥ 2 гемартрозів, але до ушкодження суглобів, яке зазвичай відбувається у віці ≥ 3 роки
Третинна	Регулярна безперервна профілактика розпочата після виникнення документально підтвердженого ушкодження суглобів (зазвичай у зрілому віці)

Для ефективної профілактики важливо підтримувати сталий захисний рівень FVIII в крові вище 3-5 МО/дл у будь-який час. Особливості профілактики у різних категорій пацієнтів із гемофілією А наведені в табл. 8.

Таблиця 8. Особливості профілактики у різних категорій пацієнтів із гемофілією А

Категорія пацієнтів	Рекомендована профілактика	Мета
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії А (тяжка – помірна гемофілія)	Профілактика концентратами FVIII, плазматичним чи рекомбінантним із СПН/ППН, або замісна терапія	Попередження гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя
Пацієнти з гемофілією А з наявністю інгібіторів до FVIII	Замісна терапія	Попередження гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя
Пацієнти з помірно – тяжкою формою гемофілії А, які перенесли небезпечну для життя кровотечу	Профілактика концентратами FVIII, плазматичним чи рекомбінантним (клінічний моніторинг відповіді на терапію, часті лабораторні тести для виявлення інгібіторів), або замісна терапія	Попередження рецидивів загрозливих для життя кровотеч, особливо протягом перших 3-6 місяців після ВЧК (найвищий ризик рецидиву)
Діти до 3 років із тяжкою формою гемофілії А	Призначення замісної терапії з моменту встановлення діагнозу	Попередження інтракраніальних крововиливів, гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч, які можуть призводити до інвалідизації та ураження суглобів
Пацієнти з гемофілією А з ознаками ураження суглобів	Профілактика концентратами FVIII із СПН/ППН або замісна терапія	Зменшення кількості гемартрозів, спонтанних і проривних кровотеч та уповільнення прогресування гемофілічної артропатії
Усі пацієнти з тяжким фенотипом гемофілії А з наявністю утрудненого венозного доступу	Оптимальним є використання препаратів із п/ш шляхом введення або встановлення ПЦВД	Попередження гемартрозів та інших спонтанних і проривних кровотеч, підтримка здоров'я ОРА та підвищення якості життя

Лікування гострих кровотеч

Мета лікування: зупинення кровотечі, запобігання її рецидиву, зменшення ускладнень і відновлення функції тканин та/або органів до стану, який передував кровотечі.

Основним методом лікування є негайна факторна замісна терапія, що здійснюється плазмовим або рекомбінантним КФК із СПН/ППН для забезпечення високих захисних рівнів FVIII (бажаних пікових рівнів).

Розрахунок дозування КФК:

$$\text{разова доза FVIII} = \text{маса тіла пацієнта (кг)} \times \text{бажаний піковий рівень FVIII (МО/дл)} \times 0,5.$$

Бажані пікові рівні та тривалість терапії визначаються за типом кровотечі, а кратність уведень – періодом напіввиведення КФК (табл. 9-11).

Таблиця 9. Схеми лікування кровотеч при гемофілії А, не ускладненій інгібіторами

Тип кровотечі	Низькодозова практика*		Високодозова практика	
	Піковий рівень FVIII, МО/дл	Тривалість лікування, дні**	Піковий рівень FVIII, МО/дл	Тривалість лікування, дні**
Суглоб	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a
Поверхневий м'яз/відсутність НВ-ускладнень (крім клубово-поперекового м'яза)				
	10-20	2-3 ^{ab}	40-60	2-3 ^a
Клубово-поперековий м'яз/глибокі м'язи з НВ-ушкодженням або значною втратою крові				
Початкова	20-40	1-2	80-100	1-2
Підтримувальна	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b
Внутрішньочерепна				
Початкова	50-80	1-3	80-100	1-7
Підтримувальна	20-40	8-14	50	8-21
	30-50	4-7	–	–
Горло і шия				
Початкова	30-50	1-3	80-100	1-7
Підтримувальна	10-20	4-7	50	8-14
Шлунково-кишковий тракт				
Початкова	30-50	1-3	80-100	7-14
Підтримувальна	10-20	4-7	50	
Ниркова	20-40	3-5	50	3-5
Глибокий розрив	20-40	5-7	50	5-7
Операція (велика)				
До операції	60-80		80-100	
	30-40	1-3	60-80	1-3
Після операції	20-30	4-6	40-60	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14
Операція (незначна)				
До операції	40-80		50-80	
Після операції	20-50	1-5 ^a	30-80	1-5 ^a

* Якщо ресурси обмежені; нижчі рівні замісної терапії КФК потребують набагато тривалішого спостереження з високою вірогідністю потреби у додаткових уведеннях КФК для досягнення цільового рівня FVIII, досягнення адекватного гемостазу і добрих наслідків для ОРА.
 ** Замісну терапію КФК потрібно продовжувати до моменту зняття швів або повного загоєння післяопераційних ран.
^a Може бути довшим, якщо відповідь неадекватна; ^b іноді довше, наприклад вторинна профілактика під час фізичної терапії; ^c залежно від процедури; кількість уведень визначається періодом напіввиведення КФК, який застосовується в конкретному випадку.
 Примітка: НВ – нейроваскулярний.

Таблиця 10. Класифікація відповіді на замісну факторну терапію

Відповідь	Мета
Відмінна	Повне зняття болю та/або повне зникнення ознак продовження кровотечі після початкового введення протягом 8 годин, яке не потребує подальшої замісної терапії фактором протягом 72 годин після початку кровотечі
Добра	Значне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом ≈ 8 годин після разового введення з потребою введення більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин для повного припинення
Помірна	Помірне полегшення болю та/або пом'якшення ознак кровотечі протягом ≈ 8 годин після первинного введення з потребою введення більше 1 дози замісної терапії фактором протягом 72 годин без повного припинення
Відсутність відповіді	Відсутність або мінімальне поліпшення чи погіршення стану протягом ≈ 8 годин після першого введення

Визначення стосуються лікування препаратами із СПН за відсутності інгібіторів. Визначення можуть потребувати модифікації у пацієнтів з інгібіторами за умов застосування КФК із ППН або обхідних засобів, а також у пацієнтів, які отримують профілактику.

Таблиця 11. Вибір гемостатичних засобів при проривних кровотечах

Профілактичний засіб	Інгібітори FVIII	Ведення проривних кровотеч
Концентрати FVIII	–	Збільшити частоту введень і дозу КФК
	+	Стандартні дози гFVIIa або КАПК
Еміцизумаб	–	Концентрати FVIII в ефективних дозах
	+	гFVIIa в ефективних дозах. Уникати КАПК (або застосовувати менші дози з ретельним моніторингом) через ризик тромбозу/тромботичної мікроангіопатії

Примітка: «–» – пацієнт з інгібіторами; «+» – пацієнт без інгібіторів.

Лікування пацієнтів з інгібіторами до FVIII

Замісна терапія КФК. Для слабкорегулюючих інгібіторів замісна терапія КФК FVIII при гострих кровотечах є оптимальною, якщо досягаються вимірювані рівні фактора. Необхідний ретельний моніторинг клінічної ефективності, оскільки для досягнення гемостазу можуть знадобитися вищі дози.

За відсутності обґрунтованого і перевіреного алгоритму дозування використовується така формула для оцінювання кількості FVIII, необхідної як навантажувальна доза для нейтралізації інгібітора:

$$[\text{маса тіла (кг)} \times 80 \times (1 - \text{гемастокрит}) \times \text{титр антитіл (БО)}].$$

Рівні FVIII слід вимірювати через 15 хвилин після завершення болюсу.

При сильнореагуючих інгібіторах для лікування кровотеч слід застосовувати терапію обхідними (шунтовими) засобами (рекомбінантний активований фактор VIIa (гFVIIa) або КАПК.

Продовження на стор. 28.

Гемофілія А

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 20.

Гемостатичні обхідні засоби. Лікування обхідними препаратами переважно складається з однієї дози КАПК або двох доз rFVIIa. Ефективність двох доз rFVIIa (90–270 мкг/кг) або однієї дози КАПК (75–85 одиниць/кг) є зрівняною для лікування суглобового крововиливу. Водночас деякі пацієнти можуть мати кращу відповідь на певний засіб, що вказує на важливість індивідуалізації терапії (табл. 12).

Гемофілія А	Слабкорреагуючі інгібітори	Сильнореагуючі інгібітори
Засіб	FVIII ^с	rFVII ^а , або КАПК ^с , або FVIII ^а
Моніторинг	Активність FVIII Аналіз (FVIII: C)	Тромбеластиграфія

^с Необхідне підвищене, частіше дозування, якщо період напіввиведення скорочений.
^с У пацієнтів, які перебувають на профілактиці еміцизумабом, слід уникати КАПК або застосовувати його обережно, у менших дозах через ризик тромботичної мікроангіопатії. Обережність також необхідна при застосуванні rFVIIa у пацієнтів на еміцизумабі, які мають фактори ризику тромбозу через ризик інфаркту міокарда або емболії легеневої артерії.
^с У пацієнтів із сильнореагуючими інгібіторами, у яких титр інгібіторів на цей момент є низьким, можна розглядати використання FVIII з ретельним моніторингом анамнестичної відповіді.

Якщо гемостаз залишається незадовільним при окремому використанні rFVIIa або КАПК, кожен з них можна чергувати кожні 6 годин.

Комбіноване/послідовне лікування обхідними засобами потребує ретельного моніторингу щодо можливості тромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

У пацієнтів із гемофілією А з наявністю інгібітора для регулярної профілактики слід застосовувати нефакторну терапію (еміцизумаб).

Еміцизумаб – це біспецифічне моноклональне антитіло і міметик FVIII для профілактики кровотеч у пацієнтів із гемофілією А з інгібіторами та без них.

Оскільки еміцизумаб заважає проведенню аналізів FVIII: C та визначенню інгібіторів до FVIII за допомогою одностадійного аналізу FVIII, для виявлення інгібіторів до FVIII використовують спеціальний хромогенний аналіз

Індукція імунної толерантності. У пацієнтів із гемофілією А, у яких розвиваються стійкі слабкорреагуючі інгібітори, розглядають проведення терапії ІТ, що передбачає часте (іноді щоденне) введення концентратів FVIII до зникнення інгібіторів.

Елімінація інгібітора шляхом ІТ успішна у 70–80% пацієнтів із тяжкою формою гемофілії А. Відповідь на ІТ може бути менш сприятливою у пацієнтів із помірною/легкою гемофілією А (табл. 13).

Успішність ІТ визначається за стійким негативним титром Бетезда, що супроводжується нормальною фармакокінетикою включно з відновленням рівня фактора >66% та періодом напіввиведення >6 годин для стандартних КФК FVIII. Після досягнення успішної ІТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII.

Під час ІТ, якщо у пацієнтів спостерігаються часті кровотечі, їх можна зупинити шунтуючими препаратами або призначити профілактику нефакторною терапією (еміцизумаб).

Оскільки ІТ потребує частих інфузій (інколи щоденних), необхідний хороший венозний доступ. У маленьких дітей із малими венами та/або поганим центральним венозним доступом для проведення ІТ зазвичай використовується ПЦВД. Однак використання ПЦВД пов'язане з такими ускладненнями, як інфекції та/або тромбози. Через це еміцизумаб, який вводять п/ш, вважається простішим варіантом, ніж стандартна ІТ.

Після досягнення критеріїв успішної ІТ можна розпочати або відновити профілактику з використанням FVIII (табл. 13).

Стойкий негативний титр Бетезда (<0,6 БО/мл у ≥2 послідовних тестах) із нормальними показниками фармакокінетики FVIII зі стандартним періодом напіввиведення	
Показник відновлення рівня FVIII	>66% протягом ≥2 міс
Період напіввиведення	>6 год

Підготовка до хірургічних втручань або інвазивних процедур. Заздалегідь визначити і спланувати гемостатичну підтримку та подальше спостереження з ретельним моніторингом клінічної відповіді на терапію, а також безпеки через ризик тромбозу або коагулопатії споживання.

Пацієнтам із слабкорреагуючими інгібіторами рекомендовані вищі та частіші дози КФК, ніж зазвичай; можна провести безперервну інфузію з коригуванням дози FVIII.

Пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами рекомендована терапія обхідними засобами (rFVIIa або КАПК) на вибір лікаря (табл. 14а). Якщо монотерапія обхідним засобом не спрацює, рекомендоване чергування введення rFVIIa і КАПК із ретельним клінічним моніторингом щодо ризику тромбозу.

Після досягнення та підтримки гемостазу у вибраному режимі протягом 3–5 днів дозування поступово зменшують впродовж 1–3 тижнів.

Час доби	6:00	9:00	12:00	15:00	18:00	21:00	24:00	3:00	6:00
Режим введення	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг	КАПК 50 Од/кг	rFVIIa 90 мкг/кг

Примітка: мкг – мікрограм; Од – одиниця.

Медикаментозний супровід хірургічних втручань у пацієнтів із гемофілією А залежить від обсягу втручання (табл. 14б).

	Великі хірургічні втручання	Малі хірургічні втручання
Визначення	Інвазивна хірургічна процедура, яка відповідає таким ознакам: • проникнення в порожнину тіла • подолання мезенхімального бар'єра • ушкодження фасцій • видалення органів • будь-яка зміна нормальної анатомії	Інвазивна оперативна процедура, за якої задіяна тільки шкіра, мукозні мембрани або поверхнева сполучна тканина
Очікувана тривалість введення FVIII для зупинення кровотеч, що виникли внаслідок операції	Не менше 7 днів включно з днем операції	Менше 7 днів включно з днем операції
Лікування	Болюсне введення або тривала інфузія	Болюсне введення
Доза	Визначається відповідно до місцевої практики. Протоколи рекомендують цільовий рівень FVIII у плазмі 50 МО/дл від дня втручання до 7-го дня після операції	Визначається відповідно до місцевої практики

Пацієнтам із гемофілією А та інгібіторами, які отримують нефакторну терапію і готуються до незначної операції або інвазивної процедури, рекомендована замісна терапія факторами згортання крові в низьких дозах або її відсутність.

У пацієнтів із гемофілією А та слабкорреагуючими інгібіторами, які отримують еміцизумаб і готуються до серйозної операції або інвазивної процедури, рекомендовано препарат, що містить FVIII. У пацієнтів, які мають сильнореагуючі інгібітори, слід надавати перевагу rFVIIa перед КАПК через ризик тромботичної мікроангіопатії. Необхідно обережно застосовувати rFVIIa у пацієнтів, які отримують еміцизумаб і мають фактори ризику тромбозу (наприклад, перенесена венозна тромбоемболія, ожиріння, куріння, хронічна інфекція, запалення) через ризик гострого інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та емболії легеневої артерії.

У пацієнтів із гемофілією А та інгібіторами, які використовують терапію обхідними засобами, рекомендовано проводити клінічний моніторинг і розглянути необхідність лабораторного моніторингу з використанням аналізу утворення тромбіну та інших тестів коагулограми (табл. 15).

Показник	Дії
Відмінний	Кровотрата під час та після операції не перевищує 10% від очікуваної*. Відсутність потреби введення додаткових (незапланованих) доз FVIII, препаратів обхідної дії та потреба в переливанні компонентів крові, як у пацієнтів без гемофілії
Хороший	Кровотрата під час та після операції – 10–25% від очікуваної*, але різниця не є клінічно значущою**. Відсутність потреби у введенні додаткових (незапланованих) доз FVIII, препаратів обхідної дії та потреби в переливанні компонентів крові, як у пацієнтів без гемофілії
Задовільний	Кровотрата під час та після операції на 25–50% вища від очікуваної* і потребує додаткового лікування: потреба у введенні додаткових (незапланованих) доз FVIII або препаратів обхідної дії та вища потреба в переливанні компонентів крові (але не більш ніж удвічі від очікуваної)
Поганий/відсутній	Кровотрата під час та після операції на >50% вища від очікуваної*, потребує втручання, її не можна пояснити іншою хірургічною/медичною причиною, окрім гемофілії. Неочікувана гіпотензія, або переведення до ВІТ внаслідок кровотечі, або об'єм переливання компонентів крові більш ніж удвічі перевищує очікуваний

* Очікувана – така, як у пацієнтів без гемофілії. Для оцінювання хірургічної кровотрати можна також застосовувати рівні гемоглобіну до і після операції та кількість одиниць перелитої еритроцитарної маси.
 ** Хірургічний гемостаз повинен оцінювати хірург та/або анестезіолог, який брав участь у проведенні операції, а медичні записи слід вести протягом 72 годин після хірургічного втручання.

Ортопедичні втручання при гемофілії. Пацієнти з гемофілією, які готуються до ортопедичної хірургічної операції, найкращі результати отримують у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із гемофілією. Такі пацієнти мають тенденцію до менш сприятливого прогнозу відновлення функції суглобів та більшої кількості післяопераційних ускладнень порівняно із загальною популяцією. Загалом, це зумовлено наявністю ускладнюючих факторів та ушкодженням декількох суглобів.

Післяопераційний нагляд у пацієнтів із гемофілією потребує, крім замісної терапії фактором (найкращим варіантом є безперервна інфузія) або іншої профілактики, ретельного контролю болю.

Важливою частиною комплексного лікування є і перед-, і післяопераційна рання мобілізація для отримання оптимального функціонального результату.

Ранню мобілізацію потрібно розпочати якнайшвидше, бажано – у день хірургічної операції. Сеанси терапії потрібно спрямовувати на відновлення функцій організму, таких як обсяг рухливості та м'язова сила, а потім поступово підвищувати інтенсивність тренувань на функціональність і витривалість. Щоб запобігти формуванню суглобових спайок, вкрай важливо застосовувати ранню мобілізацію і ретельно працювати над відновленням рухливості. Протягом цієї фази також потрібна увага у разі повільного загоювання рани і тканин з урахуванням ризику повтору крововиливу.

Функціональне відновлення є кінцевою метою лікування, але за умови, що відновлені всі можливі функції організму.

Лікування ускладнень, пов'язаних з ОРА, та супутніх захворювань (табл. 16, 17).

Патологія	Критерії	Тактика
Гострий синовіт	Запалення синовіальної оболонки після гострого гемартрозу, що триває до 3 місяців	Регулярні фізичні оцінювання: обсяг рухів суглоба, м'язова сила, наявність випоту в порожнині суглоба, амплітуда рухів, ступінь больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою після кожного гемартрозу; УЗД суглоба
Хронічний синовіт	Запалення синовіальної оболонки, що триває понад 3 місяці	Профілактика 6-8 тижнів (за відсутності регулярної), фізична терапія для покращення м'язової сили і функціонування, селективні інгібітори ЦОГ-2. За відсутності ефекту – хімічний синовіортез 1 ін'єкція/тиждень 5-6 тижнів + 1 доза КФК на кожну процедуру, анестетик місцевої дії, пероральні анальгетики. За відсутності ефекту – селективна емболізація кровоносних судин, які забезпечують кровопостачання синовіальної оболонки, або хірургічна синовектомія (бажано – артроскопічна)
Гемofilічна артропатія	Незворотне ушкодження хрящів і кісток із втратою функції суглобів аж до анкілозу	На ранніх стадіях МРТ та УЗД суглобів і м'язових тканин, на пізніх – рентгенографія суглоба. Профілактична замісна терапія, знеболення, фізична терапія, лонгети, ортопедичні пристрої, засоби для пересування; послідовне накладання гіпсових шин та апаратів для розтягування з метою корекції згинальних контрактур під прикриттям FVIII. Консультація ортопеда; види втручання: синовектомія та чищення суглоба; артроскопія (вивільнення внутрішньосуглобових спайок, видалення елементів, які блокують рух); вивільнення м'язових тканин поза суглобом для лікування контрактур; остеотомія для виправлення кутової деформації; артродез (для гомілковостопного суглоба); заміна суглоба
Псевдопухлина	Специфічне ускладнення гемофілії з потенційною загрозою втрати кінцівки	УЗД, КТ (або КТ-ангіографія), МРТ. На ранній стадії (до утворення псевдокапсули): замісна терапія FVIII 6-8 тижнів; за умови зменшення на УЗД – повторне обстеження через 4-6 місяців. Інші варіанти: аспірація з ін'єкціями фібринового герметика, артеріальна емболізація або радіотерапія. Великі псевдопухлини: хірургічне видалення разом із псевдокапсулою, далі – тривала профілактика
Переломи	Ризик білясуглобових переломів і переломів внаслідок остеопорозу при гемофілічній артропатії	Негайно ввести концентрат FVIII або інший гемостатичний засіб, надалі – підтримка FVIII у крові ≥ 50 МО/дл ≥ 1 тиждень залежно від ризику крововиливу, локалізації та стабільності перелому; наступні 10-14 днів – підтримка FVIII у крові в межах 20-30 МО/дл до стабілізації перелому; ретельний клінічний моніторинг (ризик компартмент-синдрому); уникати суцільної або роз'ємної гіпсової пов'язки (краще ортопедичний бандаж); при відкритих або інфікованих переломах – зовнішні фіксатори. За можливості уникати тривалої іммобілізації, фізична терапія відразу після стабілізації перелому

Патологія	Особливості	Тактика
Артеріальна гіпертензія	Ризик удвічі вищий, ніж у загальній популяції	Регулярний контроль артеріального тиску, менеджмент як у загальній популяції
Ішемічна хвороба серця	Частота як у загальній популяції, але показники смертності нижчі	Скринінг і менеджмент факторів ризику ССЗ як у загальній популяції; індивідуальне оцінювання ризику тромбозу та кровотечі, тяжкості ССЗ, консультація кардіолога. При подвійній АТТ – підтримка залишкових рівнів FVIII $\geq 15-30$ МО/дл, при однокомпонентній АТТ $\geq 1-5$ МО/дл; не призначати АТТ пацієнтам із сильнореагуючими інгібіторами. Підтримувати FVIII на рівні 80-100 МО/дл після ЧКВ під час АТТ, після аортокоронарного шунтування – до загоєння рани
Фібриляція передсердь		Консультація лікаря-кардіолога. У пацієнтів із тяжкими – помірними формами гемофілії А враховувати базові рівні FVIII, ризик інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc та прогнозований ризик кровотечі внаслідок АКТ. Ризик інсульту менший за ризик кровотечі: припинити АКТ. Ризик інсульту більший за ризик кровотечі: АКТ із підтримкою залишкових рівнів FVIII $\geq 15-30$ МО/дл. Високий ризик кровотечі та тромбоемболії: оклюзія вушка лівого передсердя; пацієнтам з інгібіторами АКТ протипоказана
Хвороби нирок	Смертність у 50 разів вища, ніж у загальній популяції; фактори ризику: похилий вік; належність до іншої популяції, ніж європейці зі світлою шкірою; артеріальна гіпертензія; анамнез ниркових крововиливів, гематурії; прийом антифібринолітиків; ВІЛ-інфекція, комбінована антиретровірусна терапія	Перитонеальний діаліз асоціюється з високим ризиком перитонеальних інфекцій, особливо в осіб, інфікованих ВГС/ВІЛ; перевагу віддають гемодіалізу із застосуванням гепарину та 1 дози КФК до і після кожної процедури; перед встановленням ПЦВД рівень FVIII – 80-100 МО/дл, наступні три дні – підтримка на рівні 50-70 МО/дл
Рак/злюкисні пухлини	Частіше пухлини внаслідок ВІЛ-інфекції (неходжкінська лімфома, базальноклітинна карцинома, саркома Капоші) або вірусного гепатиту С (гепатоцелюлярна карцинома); при тромбоцитопенії, індукованій хіміо- та/або радіотерапією, вищий ризик кровотечі	Онкологічний скринінг відповідно до віку; адекватна замісна терапія під час діагностики та лікування злоякісних пухлин; протипухлинні засоби як для загальної популяції; при тяжкій тривалій тромбоцитопенії – постійна профілактична замісна терапія. За відсутності інгібіторів – профілактика ВТЕ за оцінкою індивідуального ризику кровотечі та тромбозу; контроль антитромбін-3, протеїну С та протеїну S, фактора Віллебранда, плазміногену, визначення інгібітора до плазміногену, що дасть змогу підтримувати активність FVIII на нижчому рівні від діапазону ризику ВТЕ. У разі гострого епізоду ВТЕ – високоінтенсивна АКТ мінімальної тривалості із заміщенням FVIII під ретельним клініко-лабораторним контролем. Безпечність АКТ на фоні застосування еміцизумабу не вивчена

Примітка: АТТ – антитромботична терапія; АКТ – антикоагулянтна терапія; ВГС – вірус гепатиту С; ВТЕ – венозна тромбоемболія; ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На час затвердження цього УКПМД засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. Під час розробки та застосування внутрішніх документів ЗОЗ необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включають до внутрішніх документів ЗОЗ, і відповідність призначення лікарських засобів інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України – за електронною адресою: <http://www.drlz.com.ua/>.

Первинна медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-терапевти, лікарі-педіатри, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам із гемофілією А.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби: антигеморагічні засоби (амінокапронова, транексамова кислоти). Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для симптоматичного лікування.

Спеціалізована медична допомога

Кадрові ресурси: лікарі: гематологи дитячі, гематологи, ортопеди-травматологи, ортопеди-травматологи дитячі, акушери-гінекологи, генетики; інші фахівці та середній медичний персонал, що беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із гемофілією А.

Матеріально-технічне забезпечення: оснащення відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби: гемостатичні (фактори згортання крові: фактор коагуляції крові VIII; активований рекомбінантний фактор коагуляції VII; десмопресин; еміцизумаб), антигеморагічні (амінокапронова, транексамова кислоти). Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для симптоматичного лікування.

Затверджено Наказом МОЗ України 26 березня 2025 р. № 537

Дата перегляду протоколу: 2028 р.

Друкується у скороченні. Текст адаптовано й уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного номера Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст документа – за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/03/2025_ukpmd_537_gemofilija-a.pdf

37



КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★



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

