

Гінекологічні й акушерські патології як наслідок психоневрогенних розладів і впливу негативних факторів довкілля

Гінекологічно-акушерські патології зазвичай мають мультифакторну природу, але в патогенезі багатьох із них ключову роль відіграють нейроендокринні порушення та психоневрогенні розлади, що відбуваються на тлі несприятливого впливу зовнішнього середовища. Ці фактори негативно відображаються на регуляторній осі від гіпоталамуса до гіпофіза, а також створюють умови для дисфункціональних розладів. Розглянемо декілька з таких патологій: ендометріоз (як генітальний, так і екстрагенітальний) та невиношування вагітності.

Ендометріоз: етіопатогенез і напрями лікування генітального варіанта патології



«Ендометріоз – глобальна проблема, на яку страждають ≈200 млн жінок у всьому світі. Найчастіше патологію діагностують у віці 25-34 роки, але з появи перших симптомів до встановлення діагнозу минає

зазвичай >8 років», – розпочала свою доповідь на вебінарі «Ендометріоз як хронічна патологія. Клінічні маршрути вибору консервативної та хірургічної тактики» старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Наталія Феофанівна Захаренко**. Вебінар відбувся 29 серпня за технічної підтримки Українського медичного междисциплінарного альянсу HealthHUB (м. Київ).

Наталія Феофанівна підкреслила, що сьогодні це захворювання вважають епігенетичним, пов'язаним з екологічним станом навколишнього середовища та стресом, а саме психоневрогенними станами. Стрес і потрапляння до організму значної кількості ксенобіотиків спричиняє надмірне утворення вільних радикалів із патологічними наслідками на клітинному рівні, що зумовлює формування осередків запалення, які включають надмірну експресію генів, котрі кодують ароматазу й циклооксигеназу-2 (ЦОГ).

Основою патогенезу ендометріозу вважають розвиток резистентності до прогестерону, що спричиняє підвищену активність естрогену (зміна чутливості рецепторів, формування чутливіших дериватів естрогенів тощо), запалення, появу больових симптомів (за патологічного процесу збільшується як кількість ноцицепторів, так і їхня чутливість до прозапальних речовин у перитонеальному середовищі), розвиток безпліддя (Ash S.H. et al., 2015).

Діагноз ендометріозу може бути встановлено без гістологічного підтвердження та візуалізації під час лапароскопії. Припустити захворювання можна в жінок, у котрих спостерігаються хронічний тазовий біль (≥6 міс), біль у дні менструації, який впливає на активність та якість життя, біль під час або після статевого акту, гастроінтестинальні симптоми, пов'язані з менструацією, циклічний біль у кишечнику, симптоми з боку сечостатевої системи, пов'язані з менструацією, наприклад біль під час сечовипускання, кров у сечі, безпліддя в комбінації зі щонайменше 1 із вищезазначених симптомів.

У нашій країні діє клінічний протокол щодо ведення пацієнток із генітальним ендометріозом, затверджений у 2016 році,

згідно з яким хворобу слід розглядати як хронічну, що потребує розробки плану довгострокового лікування з максимальним використанням медикаментозної терапії для запобігання повторним хірургічним втручанням. Місце гормональної терапії є домінуючим. Її можна використовувати як консервативну емпіричну терапію за наявності симптомів та як ад'ювантну терапію (для передопераційної підготовки, запобігання рецидивам у післяопераційному періоді).

І в цьому випадку саме дієногест – препарат першої лінії для лікування ендометріозу відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій, адже він має потужні антипроліферативні, протизапальні, антиангіогенні властивості (Lazzen L. et al., 2010; Petraglia F. et al., 2012). Застосування дієногесту забезпечує покращення якості життя хворих, зменшення болю та об'єму ендометроїдних осередків, кількості рецидивів у післяопераційному періоді. І все це на тлі прийнятної профілю безпеки за тривалого використання.

Найпоширеніший варіант ендометріозу – ендометріома, яка часто має субклінічний перебіг; рекомендації щодо її лікування представлено в таблиці.

Зрозуміло, що будь-яке хірургічне втручання зумовлює зниження оваріального резерву. У хворих із видаленням двобічних ендометріом в анамнезі спостерігається зниження оваріального резерву практично вдвічі, що не залежить від віку пацієнток. Неоперовані ендометріоми не впливають на результати ДРТ, але чинять не менш травматичну дію на оваріальний резерв порівняно з операцією (Cossia M.E. et al., 2018). Зменшення оваріального резерву відбувається через формування запального оточення, що спричиняє фіброз і втрату кортексоспецифічної стромы (Kitajima M. et al., 2014). Під час проведення попередніх досліджень учені з'ясували, що медикаментозне лікування ендометріозу з використанням дієногесту значно зменшує діаметр ендометріоми та пов'язаний з нею біль, тоді як оваріальний резерв, імовірно, зберігається зі значним збільшенням кількості астральних фолікулів і без суттєвої зміни рівня антимюллерового гормону (Muzi L. et al., 2019).

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено багато генеричних препаратів дієногесту, зокрема Мітрен, який містить

італійську мікронізовану субстанцію з унікальним контролем поліморфізму кристалічної решітки. Препарат виготовляється іспанською фармацевтичною компанією Laboratorios Leon Farma S.A.

Висновки з доповіді Н.Ф. Захаренко:

1. Хірургічне втручання не впливає на патогенез ендометріозу. Ендометріоз – це запальне захворювання; його слід розглядати як хронічну хворобу, що потребує тривалого лікування.

2. За наявності дисменореї завдання полягає у мінімізації кількості менструацій, інтенсивності кровотечі та створенні умов простогестагенового (децидуалізованого) середовища.

3. Розпочинати медикаментозну терапію можна без попереднього гістологічного підтвердження діагнозу та застосовувати так довго, наскільки це можливо й необхідно.

4. Медикаментозна терапія – метод першої лінії терапії болю, асоційованого з ендометріозом.

5. Дієногест спеціально розроблено для лікування ендометріозу; він є ефективним, характеризується хорошою переносимістю в разі тривалого застосування, в т. ч. з метою запобігання рецидивам ендометріозу, причому не лише генітального, а й екстрагенітального.

Ендометріоз кишечника як найчастіша форма екстрагенітального ендометріозу



Тему екстрагенітального ендометріозу висвітлює професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук **Михайло Петрович Захараш**, котрий

зазначив, що осередки ендометріозу можуть розвиватися в шлунково-кишковому тракті, сечостатевої шляхах, на шкірі, післяопераційних рубцях, у легенях, плеврі тощо. Скарги хворих виникають перед і під час менструації (синхронно із циклічними змінами в ендометрії). Ендометріоз прямої

кишки є найчастішим різновидом екстрагенітального ендометріозу; його частка серед усіх випадків сягає 70%. Безпосередня причина розвитку захворювання – контактне чи гематогенне (рідше) поширення та подальше поширення клітин ураженої ендометріозом слизової оболонки матки на серозну оболонку прямої кишки. В разі прогресування ендометріозу прямої кишки ендометрій може проростати вглиб м'язового шару чи поширюватися серозним шаром, циркулярно охоплюючи кишку. Співвідношення стромы й епітеліальних клітин в осередках ураження може суттєво відрізнятись. Надмірна кількість стромы створює підвищений ризик трансформації ендометріозу в саркому.

Розвиток ендометріозу кишечника свідчить про пізню діагностику захворювання, коли патологічний процес поширюється зі статевих органів на суміжні системи, що спричиняє порушення їхніх функцій.

Виявлення ендометріозу кишечника передбачає проведення активного консервативного, а за відсутності ефекту – й хірургічного лікування, адже:

- відбувається подальше прогресування генітального ендометріозу;

- підвищується ймовірність занесення ендометрію до інших органів;

- посилюється вrostання ендометрію в навколишні органи та тканини (в стінку кишки, сечовід, сечовий міхур, плевру, бронхи, кістки).

Медикаментозне лікування цього виду патології передбачає монотерапію прогестагенами, що використовують як препарати першої лінії, причому можливе проведення терапії прогестагенами в безперервному режимі для досягнення атрофії залозистого епітелію і зменшення вираженості стромального компонента. Згідно з міжнародними рекомендаціями, препаратом першої лінії для тривалого лікування ендометріозу є дієногест (Мітрен). Дієногест має хорошу переносимість, сприятливий профіль безпеки; йому притаманні антиандрогенна активність і мінімальний вплив на метаболізм гормонів, вуглеводів і ліпідів. Також рекомендоване застосування нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнток з ендометріозом для ліквідації больового синдрому. Ці засоби можуть бути призначені для нетривалого використання (до 3 міс) за відсутності протипоказань (самостійно чи в поєднанні з гормональною терапією першої лінії).

За відсутності лікувального ефекту консервативної терапії показано хірургічне втручання. Безпосередніми показаннями для нього є хронічний тазовий біль, ознаки кишкової непрохідності та циклічні виділення крові з анусу. Обсяг оперативного втручання залежить від розповсюженості патологічного процесу; може варіювати від «збривання» осередку до сегментарної резекції кишечника з накладанням анастомозу. Пріоритетним є виконання хірургічних втручань з лапароскопічного доступу з метою не лише визначення поширеності процесу, а й видалення ендометріозних зон та виконання (за потреби) резекції уражених ділянок товстої кишки.

Ще одна патологія, зумовлена стресами та негативним впливом навколишнього середовища, – проблема невиношування вагітності, самовільне її переривання на різних строках гестації.

Таблиця. Медикаментозна та хірургічна терапія ендометріозу: італійські рекомендації (Busaca M. et al., 2018)

Рекомендація	Рівень рекомендації	Сила доказів
Прогестини та КОК* – найефективніші в зменшенні болю в пацієнток з ендометріомами	III	A
Хірургічне лікування ендометріозу показано за наявності клінічних симптомів, відсутності відповіді на медикаментозну терапію, збільшення розміру кісти чи за її наявності діаметром >3 см у жінок із безпліддям	VI	B
При проведенні хірургічного видалення ендометрію у жінок із безпліддям необхідно враховувати вік	VI	C
Наявність ендометріозу не є протипоказанням до ДРТ/ІКСІ	VI	C

Примітки: * КОК (комбіновані оральні контрацептиви) не мають схвалених показань для лікування ендометріозу; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології; ІКСІ – інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда.

Профілактика невиношування на тлі недостатності лютеїнової фази менструального циклу



На науково-практичній конференції «Жінка та війна: формули виживання. Частина XII», що відбулася 26 вересня, доповідь представила **провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії**

Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук **Олена Олегівна Литвак**. Вона нагадала, що невиношування – самовільне переривання вагітності в різні строки зачаття (з 1-го дня останньої менструації до 37-го тижня вагітності). Звичне невиношування вагітності зустрічається із частотою від 5 до 10%. Ця проблема є багатофакторною та включає як чоловічий, так і жіночий фактор.

Виокремлюють такі групи факторів, що спричиняють невиношування:

- генетичні;
- ендокринологічні;
- екстрагенітальна патологія;
- імунологічні;
- гематологічні;
- патологія вагітності;
- патологічні зміни матки;
- інфекційні.

Найчастіша причина самовільного переривання вагітності в ранні строки – неповноцінна / недостатня лютеїнова фаза менструального циклу, що розвивається внаслідок нейроендокринних і психоневрогенних факторів, впливу навколишнього середовища, первинної / вторинної недостатності яєчників, інфекційної патології чи травм ендометрію.

Виокремлюють 2 типи недостатності лютеїнової фази:

1) розвивається за неадекватної секреторної трансформації ендометрію; пов'язана зі зниженням ендокринної функції жовтого тіла / гіпофіза;

2) обумовлена патологічними змінами різного ступеня рецепторного апарату ендометрію на тлі нормальної секреції прогестерону.

Обидва типи можуть зумовити незворотні порушення розвитку плідного яйця та ранні репродуктивні втрати.

Ця патологія пов'язана з нейроендокринною регуляцією, а найважливішим агентом, що підтримує вагітність, є прогестерон, а саме його імуномодулювальна функція. Цей гормон блокує імунні механізми відповіді материнського організму на чужорідні тканини плода за рахунок зниження синтезу PIBF (прогестеронз-індукованого блокувального фактора), який контактує з лімфоцитами крові матері. Загалом прогестерон забезпечує перетворення секреторної строми ендометрію на децидуальну тканину, яка продукує екстрацелюлярний матрикс, а також знижує його імунну відповідь збереженням балансу між активацією й інгібуванням цитокінів і ростових факторів під час інвазії трофобласту в ендометрій.

Основною профілактикою невиношування є прегравідарна підготовка за допомогою прогестерону, за якої відбуваються формування повноцінної секреторної фази та створення умов для «вікна імплантації».

Згідно із сучасними рекомендаціями Європейської асоціації репродуктологів (2019) профілактичний прийом прогестерону рекомендовано жінкам, у яких є такі фактори ризику:

• наявність в анамнезі самовільних абортів і передчасних пологів (до 34-го тижня вагітності);

• втрата вагітності в II триместрі в анамнезі (з 16-го тижня);

• за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження, проведеного між 16-м і 24-м тижнями, довжина шийки матки становить ≤ 25 мм;

• ризик формування плацентарної дисфункції.

На вітчизняному ринку з'явився препарат Прогіноорм Геста – вагінальні супозиторії, що містять мікронізований прогестерон. За рекомендаціями європейських професійних асоціацій його використовують для профілактики передчасних пологів і невиношування при істмікоцервікальній, а також плацентарній недостатності.

За 3 роки (2019-2021 рр.) в Україні також було проведено декілька клінічних досліджень з вивчення ефективності препарату Прогіноорм Геста порівняно із препаратом Утрожестан. Учені дійшли висновку, що призначення препарату Прогіноорм Геста зумовило зменшення на 21,6% розвитку плацентарної недостатності на тлі браку лютеїнової фази. Комплаєнс до лікування пацієнтками, які застосовували препарат Прогіноорм Геста, перевищив (на 18%) показники хворих, котрі приймали Утрожестан (Камінський В.В. та ін., 2018; Лебедюк В.В. та ін., 2020).

Отже, фактори навколишнього середовища і підвищений вплив психоемоційного стресу можуть бути сприятливим тлом для розвитку багатьох гінекологічно-акушерських патологій, зокрема ендометріозу та невиношування вагітності.

За ендометріозу медикаментозне лікування дієногестом – терапія першої лінії. Він ефективно зменшує біль, запобігає рецидивам ендометріозу (як генітального, так і екстрагенітального). В разі відсутності лікувального ефекту консервативної терапії показано хірургічне втручання, але воно не впливає на патогенез захворювання.

Основною профілактикою невиношування, що відбувається на тлі браку лютеїнової фази менструального циклу, є прегравідарна підготовка за допомогою прогестерону, що створює умови для формування «вікна імплантації» та рекомендована жінкам групи ризику.

Підготувала **Юлія Котикович**

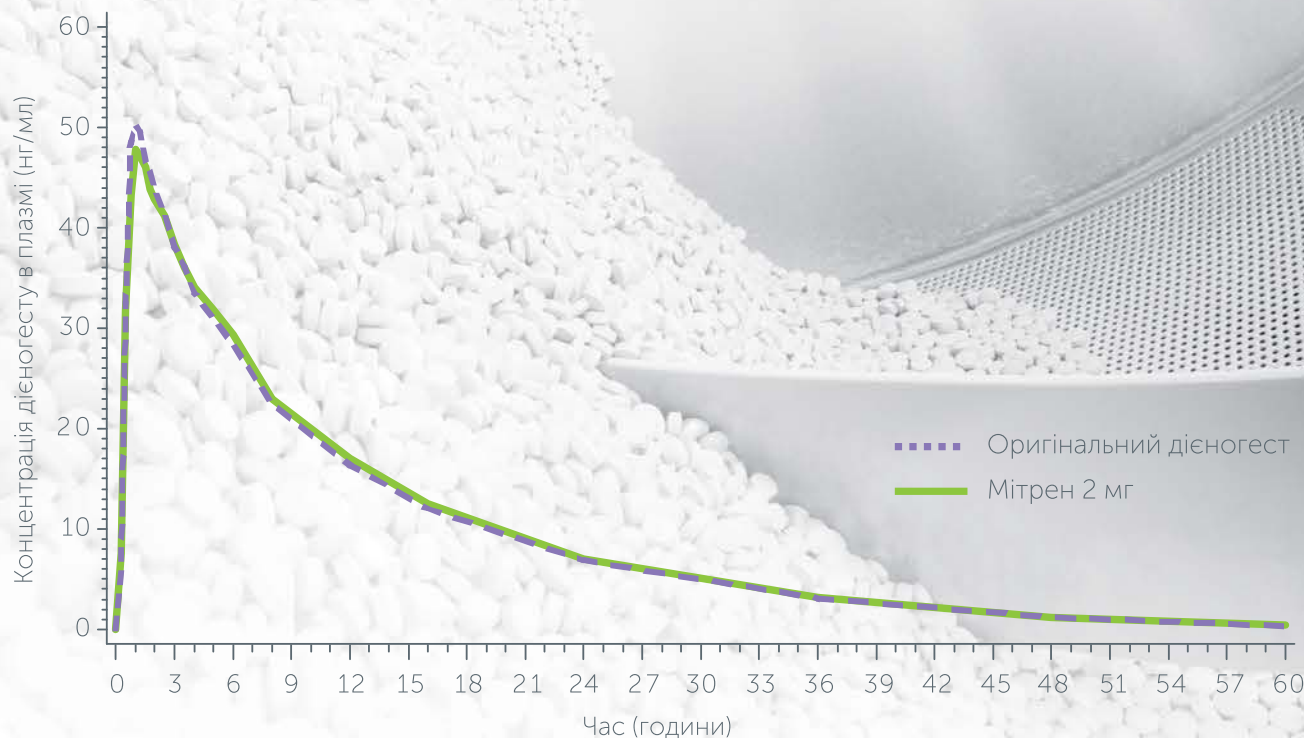


Мітрен

дієногест

2 мг

Біоеквівалентність доведена клінічно*



Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції



по 1 таблетці



щодня без перерви



приблизно в один і той же час



незалежно від вживання їжі



МІТРЕН (MITREN). Склад, діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіоваскулярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або іх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астенічні стани, дратівливість. **Особливості застосування.** Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та побічні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Приймають по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). **Термін придатності.** 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодія з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодії та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: * Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189 www.farmlyga.lt

Виробник: Laboratorios Leon Фарма С.А., Полігоно Індустріал Наватехера, вул. Ла Вальна б/н, Вільякламбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні: «УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. Email: info@farmlyga.lt

farmlyga®