

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



ISSN 2073-4034 (Print)  
ISSN 2414-9128 (Online)

10

ПЕРВИЧНАЯ ДИСМЕНОРЕЯ.  
ДИНАМИКА НАУЧНЫХ  
ВЗГЛЯДОВ И ВОСПРИЯТИЕ  
ЖЕНЩИНАМИ

Primary dysmenorrhea.  
Dynamics of scientific views  
and women's perception

57

МАТЕРИНСКИЙ СЕПСИС:  
НОВОЕ МЕЖДУНАРОДНОЕ  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ – НОВЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ  
УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДОВ

Maternal sepsis: a new interna-  
tional definition – new opportuni-  
ties to improve outcomes

80

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ЛЕЧЕНИЮ БАКТЕРИАЛЬНОГО  
ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Modern features of the treatment  
of bacterial vaginosis in pregnant  
women



# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ



06

2022  
ТОМ 29

# ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

www.bionika-media.ru



Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +  
10 номеров журнала «Терапия»

**6 300**  
рублей за комплект

Стоимость подписки на второе  
полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +  
5 номеров журнала «Терапия»

**3 500**  
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:  
8(495) 786 25 41 и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru).

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.



# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №6 2022

### НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ОБЗОРЫ

- 10 Дикке Г.Б.** Первичная дисменорея. Динамика научных взглядов и восприятие женщинами
- 22 Апетов С.С., Апетова В.В.** Перспективы применения фетального эстрогена эстетрола в эндокринной гинекологии
- 30 Листратов А.И., Остроумова О.Д., Литвинова С.Н.** Лекарственно-индуцированная мочекаменная болезнь
- 37 Листратов А.И., Остроумова О.Д., Комарова А.Г.** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной мочекаменной болезни. Часть 1
- 47 Апетов С.С., Апетова В.В.** Существует ли «окно терапевтических возможностей» для тестостерон-заместительной терапии при возрастном гипогонадизме у мужчин?
- 57 Габитова Н.А., Кедрова А.Г., Захарова М.А., Белоусова Т.Н., Кучерова О.Н.** Материнский сепсис: новое международное определение – новые возможности для улучшения исходов

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 63 Дикке Г.Б.** Перинеометр – инструмент акушера-гинеколога XXI века
- 71 Довлетханова Э.Р.** Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин в постменопаузе. Проблемы и пути решения
- 76 Османова С.Д., Цахилова С.Г., Царькова М.А., Сащенко А.А.** Ожирение как фактор развития гестационного сахарного диабета

### НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

- 80 Маммаева Н.З., Манухин И.Б., Силаев К.А.** Современные подходы к лечению бактериального вагиноза у беременных



Н.К. Рерих. Капли жизни.  
1924. Холст, темпера.  
74×117,5 см.  
Музей Николая Рериха,  
Нью-Йорк

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 86 Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В.** Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом

### БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

- 95 Ерохина А.М., Казначеева Т.В., Адамян Л.В.** Влияние противосудорожных лекарственных препаратов на уровень стероидных гормонов

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 101 Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Нагорнева С.В.** Новые возможности ультразвуковой диагностики и современная стратегия медикаментозной терапии аденомиоза



# FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

## CONTENTS

VOL. 29 №6 2022



Nicholas Roerich.  
Drops of life. 1924.  
Tempera on canvas.  
74×117.5 cm.  
Nicholas Roerich Museum,  
New York

### NEWS OF MEDICINE

#### REVIEWS

- 10 **Dikke G.B.** Primary dysmenorrhea. Dynamics of scientific views and women's perception
- 22 **Apetov S.S., Apetova V.V.** Prospects for the use of fetal estrogen estetrol in endocrine gynecology
- 30 **Listratov A.I., Ostroumova O.D., Litvinova S.N.** Drug-induced kidney stone disease
- 37 **Listratov A.I., Ostroumova O.D., Komarova A.G.** Drugs, the use of which is associated with the development of drug-induced kidney stone disease. Part 1
- 47 **Apetov S.S., Apetova V.V.** Is there a «window of therapeutic opportunity» for testosterone replacement therapy for age-related hypogonadism in men?
- 57 **Gabitova N.A., Kedrova A.G., Zakharova M.A., Belousova T.N., Kucherova O.N.** Maternal sepsis: a new international definition – new opportunities to improve outcomes

#### CLINICAL EXPERIENCE

- 63 **Dikke G.B.** Perineometer – instrument of the gynecologist of the XXI century
- 71 **Dovietkhanova E.R.** Diagnosis of HPV-associated cervical diseases in postmenopausal women. Problems and solutions
- 76 **Osmanova S.D., Tsakhilova S.G., Tsarkova M.A., Saschenko A.A.** Obesity as a factor in the development of gestational diabetes mellitus

#### NEW DRUGS AND TREATMENT APPROACHES

- 80 **Mammaeva N.Z., Manukhin I.B., Silaev K.A.** Modern features of the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women

#### ORIGINAL ARTICLES

- 86 **Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V.** Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis

#### SAFETY OF DRUGS

- 95 **Erokhina A.M., Kaznacheeva T.V., Adamyan L.V.** The effect of antiepileptic drugs on steroid hormone levels

#### CLINICAL CASE

- 101 **Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Nagorneva S.V.** New possibilities of ultrasound diagnostics and modern strategy of drug therapy for adenomyosis

**Главный редактор — Д.А. Сычев**  
 Куратор номера — Г.Б. Дикке  
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,  
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова  
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова  
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева  
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник  
 Арт-директор — М.А. Лындина  
 Корректор — Л.Ю. Андреева  
 Художники-дизайнеры —  
 М.И. Полякова, А.И. Ларин  
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

**УЧРЕДИТЕЛЬ:**

ООО «Бионика Медиа Инновации»

**ИЗДАТЕЛЬ:** ООО «Бионика Медиа»  
 www.bionika-media.ru



**Председатель Совета директоров —**  
 И.Г. Красиаская

**Генеральный директор —** О.О. Горяинова

**Адрес издателя:** 117485, г. Москва,  
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2

**Адрес редакции:** 117485, г. Москва,  
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,  
 +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru  
 E-mail: pharmateca@yandex.ru

**Подписка и распространение:**

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400  
 E-mail: podписка@bionika.ru

**Размещение рекламы:**

ООО «Бионика Медиа»  
 Тел.: +7 (495) 786-25-57  
 E-mail: reklama@bionika-media.ru

**Руководитель Департамента по рекламе  
 в медицинской прессе —** Н.И. Дивлекеева

**Департамент по рекламе в медицинской  
 прессе —** А.А. Пантелеева, А.Д. Луковкина,  
 Е.С. Фомина

**Руководитель направления  
 «Женское здоровье» —** О.А. Мухом

**Свободная цена**

Издание зарегистрировано 24.03.93;  
 перерегистрировано «Федеральной службой  
 по надзору в сфере связи, информационных  
 технологий и массовых коммуникаций  
 (Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»  
 115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ  
 Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,  
 дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:  
 ПР303 – полугодовой.  
 по Объединенному каталогу «Пресса России»:  
 40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)  
 ISSN 2414-9128 (online)

# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия  
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия  
 БАБАК С. Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия  
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия  
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия  
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия  
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия  
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НМИЦ оториноларингологии, Москва, Россия  
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия  
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия  
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,  
 Москва, Россия  
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия  
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия  
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия  
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия  
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия  
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., академик РАН, РМАНПО, Москва, Россия  
 ТАТОНЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия  
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия  
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия  
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Кардиологии, Москва, Россия  
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,  
 Иркутск, Россия  
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Томский государственный медицинский университет, Томь, Россия  
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия  
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей  
 аттестационной комиссией (ВАК).**

**Индексирован в EBSCO Information Services (EBSCO).**



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.  
 Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только  
 с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов  
 редакция ответственности не несет.

**Editor in Chief: Dmitry A. Sychev**

Editor of the issue: Galina B. Dikke  
 Science Editors: Valentina I. Sokolenko,  
 Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kullikova  
 Executive secretary: Elena V. Polyakova  
 Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva  
 Head editor: Lyudmila V. Linnik  
 Art Director: Marina A. Lyndina  
 Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva  
 Design: Marina I. Polyakova, Alexander I. Larin  
 Layout: Yuliya V. Doroshina

**THE FOUNDER:**

"Bionika Media Innovation"

**THE PUBLISHER:**

"Bionika Media"  
 www.bionika-media.ru



**Chairman of Board of Directors:**

Irina G. Krasivskaya

**Director General:** Olga O. Goryainova

**Publisher Office Address:** 30/1, Obruchev Str.,  
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

**Editorial Office Address:** 30/1, Obruchev Str.,  
 Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

**Subscription and distribution:**

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

**Department of Advertising:**

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

**Head of the Department of Advertising in**

**Medical Press:** Nataliya I. Divlekeeva

**Price: free**

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovsky pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

# FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

**EDITORIAL BOARD**

- ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
 MIKHAIL B. ANTIFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia  
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia  
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia  
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia  
 SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia  
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia  
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia  
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia  
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia  
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia  
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia  
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 ANATOLYA S. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia  
 NATALIA V. TROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia  
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia  
 RUSTEM Sh. KHANANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia  
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia  
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia  
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia  
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.**

**The journal is indexed in EBSCO Information Services.**

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher.

For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,  
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ  
ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва**

### *Глубокоуважаемые коллеги!*

Современные тенденции развития медицинской науки в целом и в акушерстве и гинекологии в частности нашли отражение в публикациях авторов настоящего выпуска журнала «Фарматека».

Об этом свидетельствует несколько обзоров литературы, демонстрирующих в исторической перспективе смену представлений об этиологии и патогенезе, а значит, и о стратегий лечения при некоторых заболеваниях – первичной дисменорее, ожирении и гестационном сахарном диабете, бактериальном вагинозе, недостаточности тазового дна.

Сложности терминологии и отсутствие четкого определения и критериев диагностики материнского сепсиса ставят перед исследователями новые направления исследований, обозначая перспективы решения проблемы раннего выявления и своевременного лечения этого грозного осложнения послеродового периода.

Сложные вопросы ВПЧ-инфицированности женского населения, раннего выявления рака шейки матки на основе скрининга и определение его возрастного предела поднимаются в статье, посвященной женщинам постменопаузального возраста.

Несколько исследований посвящены изучению ятрогенных осложнений медикаментозной терапии – лекарственно-индуцированной мочекаменной болезни и влиянию противосудорожных лекарственных препаратов на уровень стероидных гормонов. Публикации отличает сочетание анализа фармакологического и клинического аспектов проблемы. Вопрос, существует ли «окно терапевтических возможностей» для тестостерон-заместительной терапии при возрастном гипогонадизме у мужчин, актуален, поскольку отражает сердечно-сосудистую безопасность пациентов старшего возраста.

В центре внимания практикующих акушеров-гинекологов, а значит, и ученых остаются вопросы мужского и женского бесплодия. Один из материалов посвящен новым аспектам лечения маточной формы бесплодия, где раскрываются современные представления о роли цитокинов в течении хронического эндометрита и снижении рецептивности эндометрия, повышении эффективности лечения с помощью комплекса экзогенных природных цитокинов и главное – в улучшении исходов, наступивших после лечения беременностей.

И конечно, совершенно новым словом в науке и практике является применение фетального эстрогена эстетрола в эндокринной гинекологии и гормональной контрацепции.

## ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

### COVID-19 во время беременности на 62% повышает риск преэклампсии

Авторы двух исследований оценили вероятность преэклампсии у пациенток с COVID-19. Чтобы оценить связь COVID-19 с преэклампсией, ученые из Медицинской школы Университета Уэйна провели мета-анализ 28 исследований, в которые были включены данные 790,9 тыс. рожениц, 15,5 тыс. из них были заражены коронавирусом. Риск развития этого состояния у инфицированных женщин оказался на 62% выше по сравнению с беременными без вируса. Более того, SARS-CoV-2 во время беременности был связан со значительным повышением риска преэклампсии с тяжелыми проявлениями, эклампсии и HELLP-синдрома – смертельно опасной патологии, которая развивается в первую неделю после родов и сопровождается нарастающей желтухой и печеночной недостаточностью. Ученые отметили, что вероятность преэклампсии возрастает как при бессимптомном носительстве, так и при симптоматическом заболевании, однако наиболее высокие шансы отмечены у женщин с тяжелым течением COVID-19. Та же группа ученых провела совместное исследование со специалистами Великобритании, чтобы оценить риск развития преэклампсии у беременных с разным течением COVID-19. Они воспользовались данными 14 родильных домов Соединенного Королевства, где в период с февраля 2020 по май 2021 г. коронавирус подтвержден у 1223 рожениц. Тяжелый COVID-19 чаще всего наблюдался у женщин более старшего возраста и с избыточным весом. У пациенток тяжелой формой COVID-19 риск преэклампсии был в 5 раз выше, чем у бессимптомных носителей. Более того, относительный риск развития этого состояния у женщин с умеренной или тяжелой формой COVID-19 был в 3,3 раза выше, чем у женщин с бессимптомной или легкой инфекцией (Medportal.ru).

### Очередное исследование подтвердило целесообразность вакцинации от COVID-19 во время беременности

Результаты исследования, проведенного специалистами Массачусетской больницы, подтвердила эффективность вакцинации от коронавирусной инфекции с точки зрения защиты новорожденных от COVID-19. Согласно полученным данным, высокий уровень антител у детей, родившихся у привитых матерей, поддерживается дольше, чем у детей переболевших коронавирусом женщин. В исследовании анализировались данные детей и их матерей, прошедших вакцинацию или переболевших COVID-19 в период с 20-й по 32-ю неделю беременности. Определяемый уровень IgG к коронавирусу отмечен через 2 месяца после рождения у 98% детей вакцинированных женщин, через 6 месяцев – у 57% по сравнению с 8% детей, родившихся у переболевших COVID-19 женщин. Авторы отмечают, что пока нет убедительных доказательств того, что высокий уровень антител обеспечивает полную защиту новорожденного от коронавирусной инфекции, однако уже доказано, что наличие IgG предупреждает развитие тяжелой формы заболевания (remedium.ru).

### Состав плацентарного микробиома при здоровой беременности

Систематический обзор, включавший 22 исследования, подтвердил существование плацентарной микробиоты с низкой биомассой при здоровой беременности. Микроорганизмы, обнаруженные в тканях плаценты, наиболее часто включали *Lactobacillus* (11 исследований), *Ureaplasma* (7), *Fusobacterium* (7), *Staphylococcus* (7), *Prevotella* (6) и *Streptococcus* (6). Довольно часто обнаруживаемыми в плацентарных образцах оказались *Methylobacterium* (4), *Propionibacterium* (3), *Pseudomonas* (3) и *Escherichia* (2), хотя эти виды часто рассматривались как контаминанты в исследованиях, применявших отрицательный контроль. Поскольку не все включенные исследования

отвечали критериям качества, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью (J Reprod Immunol 2022;149:103455).

### Голландские ученые, возможно, разгадали загадку однояйцевых близнецов

Медицинская загадка того, почему некоторые близнецы рождаются однояйцевыми, возможно, разгадана учеными из Нидерландов, и это дает надежды на лечение врожденных заболеваний, которыми они страдают непропорционально чаще. Однояйцевые близнецы формируются после того, как оплодотворенная яйцеклетка (зигота) распадается на два эмбриона с одинаковыми генами. Причина раскола неизвестна. Преобладающая теория заключалась в том, что биологический процесс, который приводит к «монозиготному двойникованию» случаен. Но международная группа исследователей во главе с Амстердамским свободным университетом полагает, что они нашли общую «сигнатуру» на ДНК однояйцевых близнецов. В исследовании, опубликованном в журнале Nature Communications, рассматривались эпигенетические модификации ДНК близнецов – факторы, которые могут включать или выключать гены без изменения их основной последовательности. Было обнаружено, что однояйцевые близнецы со всего мира имеют одинаковые отметки в 834 точках генома. По словам ученых, общие метки могут позволить исследователям определить с точностью до 80%, является ли человек однояйцевым близнецом, включая тех, кто не знает, что потерял своего близнеца в утробе матери, или тех, кто был разделен при рождении. Еще предстоит доказать, что химические метки на ДНК являются причиной зачатия однояйцевых близнецов, поскольку остается возможным, что это является следствием процесса двойникования. Но предполагается, что это правдоподобная рабочая теория и открытие общих меток может быть полезно для широкой группы людей. До 12% беременностей у людей могут начинаться с нескольких эмбрионов, но чуть менее



2% доношиваются до срока, и многие люди не знают, что у них был близнец. Нэнси Сигал, специалист по возрастной психологии из Университета штата Калифорния, сообщила, что это «очень-очень важное открытие», поскольку однояйцевые близнецы предрасположены к множеству заболеваний, включая расщепление позвоночника (inopressa.ru).

### Преждевременные или ранние роды повышают риск аутизма

Общенациональное когортное исследование, проведенное в Швеции, впервые изучило связь преждевременных родов с расстройствами аутистического спектра (РАС). Результаты опубликованы в журнале *Pediatrics*. Исследование, включившее 4 061 795 детей от одноплодной беременности, родившихся в Швеции в 1973–2013 гг. и доживших до 1 года, показало, что риск аутизма значительно выше среди недоношенных или родившихся на раннем сроке детей независимо от генетических факторов или факторов окружающей среды. Частота РАС достигала 6,1% среди крайне недоношенных новорожденных (22–27 недель), 2,6% среди сильно и умеренно недоношенных (28–33 недели), 1,9% для слегка недоношенных детей (34–36 недель), 1,6% для ранних сроков (37–38 недель) и 1,4% для полностью доношенных детей (39–41 неделя). После учета корректирующих показателей распространенность аутизма оказалась почти в 4 раза выше у детей, родившихся сильно недоношенными, на 40% выше у недоношенных и на 10–15% выше у тех, кто родился раньше срока, по сравнению с рожденными в срок (medvestnik.ru).

### АНА заявила о безопасности лечения гипертензии во время беременности

Гипертензия является второй по распространенности причиной материнской смертности во всем мире. Заболевание повышает риск преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Американская кардиологическая ассоциация (АНА) опубликовала научное заявление

по гипертензивным расстройствам у беременных. Документ основан на анализе результатов последних клинических исследований и охватывает этиологию, патогенез и рекомендации по лечению гипертензии. По мнению АНА, лечение гипертензии во время беременности безопасно и снижает риск осложнений и смерти матери без вреда для ребенка. Научное заявление АНА опубликовано в журнале *Hypertension*. Согласно рекомендациям АНА и Американской коллегии кардиологов (АСС) для общей популяции, с 2017 г. артериальное давление считается повышенным начиная со 130/80 мм рт.ст. Гипертензией у беременных женщин, согласно большинству рекомендаций, считается повышение артериального давления от 140/90 мм рт.ст. и выше. При этом эксперты расходятся во мнении относительно порогового значения, при котором следует начинать терапию гипертензии. Американская коллегия акушеров и гинекологов (АСОГ) рекомендует начинать лечение при повышении давления до 160/110 мм рт.ст., а другие руководства при 140/90 мм рт.ст. В заявлении сказано, что по результатам последних исследований гипотензивные препараты, используемые во время беременности, не вредят плоду. При этом снижение уровня артериального давления у матери способствует поддержанию ее здоровья как во время беременности, так и после родов. Необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений артериального давления для начала терапии во время беременности.

Согласно заявлению, решение о раннем начале терапии должно приниматься индивидуально с учетом факторов риска при подписании информированного согласия пациента. Кроме того, в заявлении сказано, что изменение образа жизни до и во время беременности может положительно влиять на здоровье матери и плода. Например, здоровое питание способствует снижению набора веса и улучшает исходы беременности. Физические упражнения во время беременности снижают риск гипертензии на 30%, а вероят-

ность развития преэклампсии на 40% (medvestnik.ru).

### Женщины с пороком сердца могут безопасно выносить и родить ребенка

Согласно исследованию, опубликованному в *European Heart Journal*, большинство женщин, родившихся с пороками сердца, могут безопасно забеременеть и родить здоровых детей с небольшими или незначительными проблемами, если им окажут квалифицированную помощь. Крупнейшее исследование в Германии, включившее 7512 беременностей у 4015 женщин с пороком сердца показало, что ни одна женщина не умерла, хотя у матерей и младенцев было больше осложнений по сравнению с контрольной здоровой группой, включившей 11 225 беременностей у 6502 женщин. В группе матерей с пороками сердца наблюдалось небольшое повышение риска мертворождения или смерти новорожденных. У этих детей риск порока сердца в 6 раз превышал таковой в контрольной группе (medikforum.ru).

### Ученые установили, какие женщины рожают потомство с высоким риском сердечного приступа

Исследование, опубликованное в *European Journal of Preventive Cardiology*, показало, что высокий уровень холестерина у матери во время беременности связан с более серьезными сердечными приступами у их потомства во взрослом возрасте. Ретроспективное исследование включило 310 пациентов, госпитализированных с 1991 по 2019 г. Из них 89% были госпитализированы с сердечным приступом, 221 по другим причинам. Для всех 310 пациентов были получены данные о холестерине матери в первом и втором триместрах беременности. Исследователи обнаружили, что уровень материнского холестерина во время беременности предсказывал тяжесть сердечного приступа независимо от возраста, пола, ИМТ, наличия других факторов риска и уровня холестерина при госпитализации (medikforum.ru).

### Женщины с эндометриозом оказались более подвержены мигрени

Пациентки с эндометриозом чаще жалуются на приступы мигрени, особенно это характерно для женщин, страдающих аденомиозом. Об этом свидетельствуют результаты исследования, опубликованного китайскими учеными в журнале *Frontiers in Endocrinology*. Для изучения связи между эндометриозом и мигренью были проанализированы данные 167 пациенток с диагностированным эндометриозом (среди них у 49 был выявлен аденомиоз) и 190 женщин с другими доброкачественными гинекологическими заболеваниями. Дополнительно в исследование была включена 41 пациентка с аденомиозом без подтвержденного эндометриоза. Мигрень статистически значимо чаще встречалась у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой сравнения (29,9 против 12,1%). При этом для пациенток с мигренью была характерна тяжелая форма эндометриоза. Кроме того, у больных мигренью повышался риск сопутствующего эндометриозу аденомиоза ([yandex.ru](http://yandex.ru)).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Эффективность добавления азитромицина к антибиотикопрофилактике при операции кесаревого сечения

Мета-анализы рандомизированных контролируемых и когортных исследований показали, что добавление азитромицина к антибиотикопрофилактике при кесаревом сечении повышает ее эффективность. В мета-анализе РКИ добавление азитромицина приводило к значительному снижению риска эндометрита (относительный риск [ОР]=0,62; 95% ДИ: 0,49–0,79;  $p<0,0001$ ) и раневой инфекции (ОР=0,40; 95% ДИ: 0,27–0,58;  $p<0,00001$ ). Результаты мета-анализа когортных исследований подтвердили профилактический эффект азитромицина в отношении эндометрита (ОР=0,41; 95% ДИ: 0,11–1,51;  $p=0,18$ ), раневой инфекции (ОР=0,66; 95%

ДИ: 0,54–0,82;  $p=0,0001$ ), а также комбинированного исхода инфекций (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,66–0,96;  $p=0,02<0,05$ ) (*Int J Antimicrob Agents* 2022;106533).

#### Пероральные антигипертензивные препараты при нетяжелой гипертензии беременных

Согласно результатам мета-анализа 72 РКИ, все антигипертензивные препараты (лабеталол, другие  $\beta$ -адреноблокаторы, метилдопа, блокаторы кальциевых каналов и смешанная/многокомпонентная терапия), обычно назначаемые при беременности, снижают риск тяжелой артериальной гипертензии на 30–70% по сравнению с плацебо/отсутствием терапии, но лабеталол может также уменьшать протеинурию/преэклампсию и гибель плода/новорожденного (*Hypertension* 2022;79(3): 614–628).

#### Сравнение имбиря с витамином В<sub>6</sub> и плацебо при лечении тошноты и рвоты у беременных

Мета-анализ 13 РКИ с участием 1174 женщин продемонстрировал, что пищевые добавки с имбирем значительно облегчают по сравнению с плацебо общие симптомы, связанные с утренней тошнотой и рвотой, а также тошноту, но не оказывают значительного влияния на рвоту. Прослеживалась тенденция к более высокой эффективности имбиря по сравнению с витамином В<sub>6</sub> при лечении тошноты/рвоты (*J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(1): 187–196).

#### Влияние фармакологических вмешательств на инсулинорезистентность у женщин с синдромом поликистозных яичников

В мета-анализе 58 РКИ показано, что у женщин с синдромом поликистозных яичников фармакологические вмешательства, включая применение метформина, акарбозы, пиоглитазона и эксенатида, оказывают существенное влияние на уровни

глюкозы и инсулина в крови натощак, оценку инсулинорезистентности с применением индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), но не на оценку гомеостатической модели функции бета-клеток (HOMA-B) (*Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;96(3):371–394).

### БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

#### Парацетамол во время беременности может быть опасным для плода

Парацетамол считается самым безопасным жаропонижающим и средством для снятия легкой и умеренной боли во время беременности, но при условии, что он применяется в самой низкой дозе и только в соответствии с рекомендациями. В публикации ученых из Массачусетского университета указано, что беременные женщины нередко злоупотребляют препаратом, принимая парацетамол при самых разных видах боли и не соблюдая дозировку, что грозит различными осложнениями для плода. Ученые провели обзор исследований о применении препарата беременными, опубликованных с 1995 по 2020 г. Специалисты проанализировали все научные работы, включая результаты испытаний на животных и лабораторных экспериментов, а также 29 наблюдательных исследований с участием более 220 тыс. женщин и их детей. Обнаружены доказательства того, что прием парацетамола во время беременности может быть связан с нарушениями развития нервной системы плода, что способно приводить к синдрому дефицита внимания, гиперактивности (СДВГ) и поведенческим нарушениям у ребенка ([medportal.ru](http://medportal.ru)).

#### Регулятор разрешил применение статинов во время беременности у определенной группы пациенток

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) требует отменить предупреждение о запрете статинов во время беременности.

Решение касается всех препаратов этой группы (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин). В сообщении FDA указано, что это решение основано на результатах обзора всех доступных данных по этому вопросу. Изъятие беременности из противопоказаний к применению статинов позволит врачам и пациентам принимать индивидуальные решения, особенно в ситуациях очень высокого сердечно-сосудистого риска. Это женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, перенесшие инсульт, острый коронарный синдром или инфаркт миокарда. Однако в документе FDA подчеркивается, что польза от применения статинов во время беременности с точки зрения предотвращения потенциально смертельных событий касается лишь небольшой группы беременных. Статины безопасны для небеременных пациенток, которые могут забеременеть. Однако препараты проникают в грудное молоко и могут представлять опасность для ребенка. После родов женщины, которым требуется постоянный прием статинов, должны отказаться от грудного вскармливания ([medvestnik.ru](http://medvestnik.ru)).

### Исследование опровергло связь гормонозаместительной терапии и деменции

Гормонозаместительная терапия при менопаузе вне зависимости от типа препарата, дозы или продолжительности применения не повышает риск развития деменции. К такому выводу пришли авторы крупного исследования, результаты которого опубликованы в журнале *The BMJ*. Ученые указывают, что ранее были получены противоречивые данные, однако полученные результаты должны успокоить женщин, нуждающихся в гормонозаместительной терапии. В исследовании проанализирована информация из двух британских баз данных. Были собраны сведения о 118 501 пациентке в возрасте старше 55 лет с деменцией, которые получали ранее гормонозаместительную терапию. В группу

сравнения были включены почти 500 тыс. женщин из общей популяции. В целом применение гормональных препаратов на фоне менопаузы не влияло на вероятность развития деменции. Некоторая статистически незначимая связь была выявлена в подгруппе женщин с болезнью Альцгеймера. Причем наличие какой-либо измеримой связи наблюдалось только при применении комбинации эстроген+прогестерон. в течение более 5 лет. В подгруппе пациенток младше 80 лет длительное применение (более 10 лет) препаратов на основе эстрогена было, напротив, связано с незначительным снижением риска деменции ([medpractic.com](http://medpractic.com)).

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

#### Определенный тип питания помогает мужчинам избегать проблем с потенцией

В США проведено крупномасштабное 16-летнее исследование с участием 50 тыс. мужчин в возрасте от 40 до 75 лет, в котором каждые 2 года составлялись отчеты о состоянии их здоровья. Ученые установили, что реже всего проблемы с потенцией испытывают мужчины, чей рацион близок к средиземноморскому типу питания. Средиземноморская диета основана на приоритетном потреблении овощей, бобовых, фруктов, рыбы, орехов, полезных жиров – в ней мало красного мяса, сладостей, трансжиров. По мнению исследователей, следование данным принципам питания эффективно поддерживает хорошее состояние мужского здоровья и способствует профилактике эректильной дисфункции ([medikforum.ru](http://medikforum.ru)).

#### ВОЗ обновила рекомендации по приему цинка во время беременности

ВОЗ не рекомендует рутинный прием добавок с цинком во время беременности. По мнению экспертов организации, главный источник поступления микроэлементов – здоровое и сбалансированное питание.

В новом документе указано, что после выхода предыдущей версии рекомендаций опубликованы четыре рандомизированных контролируемых исследования, в которых показано, что добавление цинка может оказывать незначительное влияние при преэклампсии и инфекциях у матери. Прием пищевых добавок может иметь незначительную пользу или не оказывать никакого влияния на состояние плода. Для решения вопроса, улучшает ли материнские и перинатальные исходы прием цинка, необходимы дополнительные исследования. Прием добавок с цинком возможен только в рамках клинических исследований, главным образом направленных на углубление знаний о влиянии микроэлемента на состояние здоровья матери и новорожденного. Эксперты ВОЗ отметили важность исследований совместного приема цинка с кальцием, фолиевой кислотой или железом во время беременности ([medvestnik.ru](http://medvestnik.ru)).

### РОССИЙСКИЕ НОВОСТИ

#### В Москве организуют производство 20 препаратов из перечня ЖНВЛП

Производство 20 жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов планируется запустить в ОЭЗ «Технополис «Москва»» до конца 2022 г. Производство будет организовано компанией «Амедарт». Резидент ОЭЗ получил лицензию на производство лекарственных средств и сертификат ЕАЭС GMP, подтверждающий соответствие высоким стандартам качества производства. До конца 2022 г. компания планирует начать производство 20 препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваний, почечной недостаточности, антикоагулянтов, хелаторов и инсулинов. После выхода производства на полную мощность к 2024 г. предприятие будет готово выпускать до 2 млн упаковок в год. Всего в портфеле резидента уже более 60 препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам ([remedium.ru](http://remedium.ru)).

© Г.Б. Дикке, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.10-21>**Первичная дисменорея. Динамика научных взглядов и восприятие женщинами**

Г.Б. Дикке

Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

**Primary dysmenorrhea. Dynamics of scientific views and women's perception**

G.B. Dikke

Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia

**Обоснование.** Первичная дисменорея (ПД) широко распространена, но пациенты обращаются за медицинской помощью редко. В последние годы литература пополнилась новыми сведениями о патогенезе и подходах к лечению.

**Основные положения.** Распространенность ПД широко варьируется в разных регионах мира, составляя от 16 до 91%. Клиническая картина ПД кроме менструальной боли представлена широким диапазоном других симптомов, частота которых индивидуальна. В патогенезе утвердилась теория о ведущей роли простагландинов, нарушении сократительной активности миометрия, его ишемии и воспалительной реакции эндометрия. Патогенетически обоснованным является лечение с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), эффективность которых достигает 70–87,5%, комбинированные оральные контрацептивы рассматриваются в качестве помощи второй линии с эффективностью 62,5–72%. Подтвержден эффект снижения боли от некоторых продуктов питания, физических упражнений, пищевых добавок, лекарственных растений и иглоукалывания, которые рекомендуется использовать в качестве дополнительной терапии.

**Выводы.** ПД хорошо поддается лечению при использовании современных средств с доказанной эффективностью, а также методов дополнительной и альтернативной терапии. Из группы НПВС напроксен (нексемензин) отличается высокой эффективностью и лучшим профилем безопасности (особенно в отношении сердечно-сосудистой системы).

**Ключевые слова:** первичная дисменорея, простагландины, нестероидные противовоспалительные средства, комбинированные оральные контрацептивы, пищевые добавки, лекарственные растения, акупунктура

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Первичная дисменорея. Динамика научных взглядов и восприятие женщинами. Фарматека. 2022;29(6):10–21. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.10-21

**Background.** Primary dysmenorrhea (PD) is common, but patients rarely seek medical attention. In recent years, the literature has been replenished with new information about the pathogenesis and approaches to treatment.

**Basic provisions.** The prevalence of PD varies widely in different regions, ranging from 16 to 91%. The clinical picture of PD, in addition to menstrual pain, is represented by a wide range of other symptoms, the frequency of which is individual. In pathogenesis, the theory of the leading role of prostaglandins, impaired contractile activity of the myometrium, its ischemia and inflammatory reaction of the endometrium has been established. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs is pathogenetically justified, the effectiveness of which reaches 80–87.5%, combined oral contraceptives are considered as second-line aid with an efficiency of 62.5–72%. Certain foods, exercise, nutritional supplements, herbal medicines, and acupuncture have been shown to reduce pain and are recommended as adjunctive therapy.

**Conclusion.** PD responds well to treatment with the use of modern drugs with proven efficacy, as well as methods of complementary and alternative therapy. Of the group of NSAIDs, naproxen (nexemezin) is highly effective and has a better safety profile (especially with regard to the cardiovascular system).

**Keywords:** primary dysmenorrhea, prostaglandins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, combined oral contraceptives, nutritional supplements, medicinal plants, acupuncture

**For citations:** Dikke G.B. Primary dysmenorrhea. Dynamics of scientific views and women's perception. Farmateka. 2022;29(6):10–21. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.10-21

**Введение**

В настоящее время имеется много исследований по первичной дисменорее (ПД), большинство из которых имеют предвзятый характер [1]. Настоящий обзор направлен на получение более точных оценок распространенности и современных сведений о риске, этиологии, патогенезе и лече-

нии ПД путем изучения результатов мета-анализов, популяционных и клинических исследований последних лет.

Поиск зарубежных литературных источников проводился в международных базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, русскоязычных – в поисковой системе e-library за 10 лет (2012/2022). Найдено 574 и 65 статей

соответственно, из которых в обзор были включены релевантные работы (53 и 10 соответственно), удовлетворявшие критериям включения, а также 24 наиболее значимых публикаций за предыдущие годы с глубиной поиска 35 лет для получения сведений о динамике научных представлений о ПД. Восприятие женщинами симптомов

ПД и мотивация к лечению изучены с помощью качественного исследования, выполненного в 2020 г. на клинической базе «СМТ-клиник» (Санкт-Петербург) путем опроса 118 пациенток, обратившихся за медицинской помощью. Результаты представлены в тексте в виде врезок в соответствующих темах разделах статьи.

### Определение

Дисменорея – слово греческое (*dys* – затрудненность, *meno* – месяц, *rhoaia* – течение), в дословном переводе означающее «затрудненное менструальное истечение», как указывал Гиппократ, связанное с механическим препятствием для выделения крови из полости матки. В энциклопедическом словаре дисменорея толкуется как «собирательное понятие, охватывающее различные нарушения менструальной функции (аменорея, меноррагия, метроррагия и др.)». В медицинской литературе дисменореей обозначают болезненные менструации, сопровождающиеся другими симптомами [2].

#### Что чувствуют женщины?

*Пациентка А.*: «У меня жутко болезненные месячные, особенно в первый день. Сопровождаются они тошнотой, болями в спине и суставах, их просто выворачивает. Боль внизу живота такая, что аж “мурашки” по ногам».

*Пациентка Б.*: «Тоже страдаю такой проблемой, у меня боль особенно сильная в первые 2 дня. Прошла полное обследование, ничего не нашли... Спасуюсь Нексемезином, с ним могу спокойно работать весь день».

*Результаты качественного исследования (КИ).* Женщины описывали свои симптомы по-разному. У большинства была боль в животе, но некоторые указывали локализацию ее в ногах, влагалище, «во всем теле», обычно описывали также головную боль, тошноту, рвоту, вздутие живота, диарею. Причем эти симптомы могли возникать как с началом менструации, так и накануне. Большинство женщин к врачу не обращаются, воспринимая боль как неизбежную реакцию на менструацию, которую следует терпеть. Из числа опрошенных впервые обратились за медицинской помощью 78% человек.

Единого определения ПД на сегодняшний день не существует: согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), – это болезненные менструации без сопутствующей органической патологии, по мнению ряда авторов, под термином «дисменорея» следует понимать весь спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных отклонений в процессе менструации [3], в отличие от термина «альгоменорея», подразумевающего лишь болезненность менструации. ПД относится к боли без явных заболеваний органов малого таза, тогда как вторичная обусловлена органическими причинами. Считаем, что в настоящее время требуется более четкое определение ПД и его критериев для получения сопоставимых результатов исследований.

### Эпидемиология

Распространенность ПД в разных регионах мира существенно различается и наблюдается ее рост за последние годы. Так, если, по данным систематического обзора [4], включившего 25 рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных с 1970 по 2002 г., она составляла от 25 до 50%, то в анализе 106 КИ, опубликованном в 2006 г., – от 17 до 81% [5], а в последнем обзоре (15 РКИ) 2014 г. – от 16 (Япония) до 91% (Иран). Более высокая распространенность отмечается среди молодых женщин в возрасте 17–24 лет: 67–90% [1]. Число пациенток, страдающих очень сильной болью, колеблется от 0,9 (Корея) до 59,8% (Бангладеш) [6]. В среднем сильная боль, ограничивающая повседневную активность, встречается у 7–15% женщин, тогда как среди подростков и молодых женщин до 26 лет – у 41% [7]. Крупное австралийское исследование определило более высокую долю ПД у подростков – 93%, среди них 21% испытывали сильную боль, 26% имели 5 или более симптомов [8].

Изучение распространенности ПД в России ограничено отдельными регионами. Так, в Перми, согласно данным официальной статистики, частота расстройств менструации (в т.ч. дисменореи) за 10-летний период соста-

вила 0,7–2,0%, тогда как, по данным анкетирования 1435 студенток высших и средних учебных заведений, 84,1% [9].

Мы согласны с мнением И.В. Кузнецовой, которая считает, что причина непомерно высокой оценки распространенности ПД на основании опросов кроется в эмоционально негативной окраске дискомфорта, связанного с менструацией, что нередко становится причиной агравации. Если патологической считать боль, продолжающуюся более суток, либо при меньшей продолжительности женщина вынуждена ограничивать повседневную активность или принимать обезболивающие средства, то распространенность ее ограничится 2–29% [10].

### Факторы риска

#### Что чувствуют женщины?

*Пациентка В.*: «Мой менструальный цикл никогда не был регулярным. Чем дольше у меня не было менструации (например, 2 месяца или больше), тем интенсивнее были симптомы и кровотечение тоже значительно усиливалось».

*Результаты КИ.* Респондентки называли условия или факторы, которые способствовали или усугубляли тяжесть симптомов ПД. Среди них – нерегулярный цикл, обильные месячные, диетические привычки (кофе, пепси-кола, сладости), введение или удаление внутриматочных противозачаточных средств. Многие отмечали наличие ПД у матери и/или сестер.

В исследованиях найдены факторы риска ПД (отношение шансов – ОШ, 95% доверительный интервал – ДИ), хотя для многих из них наблюдались неоднородные результаты. Чаще испытывают боль женщины с нерегулярным менструальным циклом (ОШ=1,7, 95% ДИ: 1,0–2,8), продолжительностью менструальных кровотечений более 5 дней (ОШ=1,9, 95% ДИ: 1,7–3,0), обильными менструальными выделениями со сгустками (ОШ=2,1, 95% ДИ: 1,0–4,1), диареей (ОШ=2,0, 95% ДИ: 1,4–2,7), с семейным анамнезом дисменореи (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,5–5,8, в другом КИ – ОШ=5,2, 95% ДИ: 3,2–8,4), потреблением шоколада (ОШ=3,4, 95% ДИ: 1,3–8,9), практикующие курение в настоящее время

(ОШ=1,5, 95% ДИ: 1,3–1,7) и в прошлом (ОШ=1,3, 95% ДИ: 1,2–1,5), с недостаточной массой тела (ОШ=1,3, 95% ДИ: 1,2–1,6) или ожирением (ОШ=1,2, 95% ДИ: 1,1–1,4). Наоборот, реже ПД встречается в возрасте после 25 лет (ОШ=0,9, 95% ДИ: 0,8–0,98), при менархе, наступившем в среднем для популяции по сравнению с ранним возрастом (ОШ=0,8, 95% ДИ 0,7–0,9), после родов (ОШ=0,2, 95% ДИ 0,1–0,5) [11–18]. Указывается на значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в тяжелом течении ПД [3]. Риск ПД существенно выше у лиц, подвергавшихся воздействию загрязнителей воздуха на протяжении 2 лет, – в 15–33 раза в зависимости от вида поллютанта и его концентрации [19].

Отметим, что модифицируемые факторы риска практически не изучены.

### Дисменорея и акушерские осложнения

Связь ПД до зачатия с акушерскими осложнениями четко не описана. В анализе от 2022 г. (n=80 242) у женщин с ПД ОШ для преждевременных родов до 37 недель составило 1,4 (1,1–1,7). Связи с другими акушерскими осложнениями не обнаружено [20]. Требуется изучение спектра и частоты акушерских осложнений в исследованиях хорошего качества.

### Этиология и патогенез

Предыдущие исследования указывают на сложность биохимических реакций между эндокринной, сосудистой и иммунной системами при ПД. В 1950-е гг. была предложена концепция о ПД как о результате нарушения процесса отторжения эндометрия, в 1960-х – появилось сразу несколько теорий, включивших психологические, биохимические и анатомические причины [21]. Впоследствии взгляд на патогенез ПД прогрессивно менялся, и в 1990-е гг. была сформулирована концепция, связанная с гиперсекрецией простагландинов (ПГ) внутренней оболочкой матки [22, 23]. В те же годы проводились исследования по изучению болевой чувствительности у женщин с ПД, но они дали противоречивые результаты [24]. Позднее ПД класси-

фицировали как один из синдромов центральной гиперчувствительности к боли, включая фибромиалгию и головные боли напряжения [25]. В 2000-е гг. изучалось влияние на ПД вазопрессина, показаны были повышенные уровни аргинин-вазопрессина, что приводило к аритмичным сокращениям и вызывало гипоксию и ишемию матки [26, 27], хотя эти данные не подтвердились другими исследователями [28] и участие вазопрессина в патогенезе ПД остается спорным. Существует предположение, что ПД может быть связана с физическими характеристиками менструальной жидкости, такими как корпускулярный размер эритроцитов и вязкость, что нарушает отток и продлевает воздействие ПГ на миометрий [29].

Критический обзор работ, выполненный S. Iacovides et al., обобщил современные представления о патофизиологии ПД [2]. В многочисленных работах показано, что в патогенез ПД вовлечены два типа ПГ:  $\text{PGF}_{2\alpha}$  и  $\text{PGE}_2$ . В то время как  $\text{PGE}_2$  может приводить либо к сокращению, либо к расслаблению миометрия,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  всегда вызывает гиперсокращения и сильную вазоконстрикцию кровеносных сосудов матки. В конце секреторной фазы цикла при падении уровня ПГ из фосфолипидов клеточных мембран выделяются жирные кислоты и арахидоновая кислота. Последняя предшествует продукции ПГ, простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов, подвергаясь действию циклооксигеназы ЦОГ-2 и липоксигеназы. Кроме того,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  снижает порог восприятия боли за счет повышения чувствительности нервных окончаний.

Сильные и аномальные маточные сокращения у женщин с ПД во время менструации связаны со снижением маточного кровотока, что было показано с помощью ультразвуковой доплерографии, и результирующей ишемией миометрия. Обнаружено несколько нарушений сократимости миометрия – повышенный базальный тонус (более 10 мм рт.ст.), повышенное активное давление (более 120 мм рт.ст., часто более 150–180 мм рт.ст.), увеличение числа сокращений за 10 минут (более 4 или 5) и неритмичные или несогласованные сокращения, кото-

рые могут встречаться отдельно или в комплексе друг с другом, и в этом случае они действуют синергично, так что болевой порог становится выше при значительно меньших изменениях в каждом параметре. Ишемия приводит к выработке анаэробных метаболитов, стимулирующих болевые рецепторы.

Тяжесть менструальной боли и связанные с ней симптомы дисменорей прямо пропорциональны количеству высвобождаемых ПГ. Клинические испытания демонстрируют эффективное облегчение боли посредством подавления выработки ПГ.

Однако M.Y. Dawood обращает внимание на то, что, несмотря на успехи, достигнутые в изучении роли ПГ в этиологии ПД, есть пациентки с тяжелой степенью, у которых нет повышенных уровней  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , что не позволяет объяснить у них наличие сильных болей, и распространенность такой «аномалии» в настоящее время неизвестна. Увеличение концентрации лейкотриена, продуцируемого ферментным путем 5-липоксигеназы, а не путем ЦОГ, может объяснить некоторые формы ПД, которые не реагируют на анти-ПГ [26].

Циклическую менструальную боль связывают также с центральной сенситизацией, которая приводит к структурной и функциональной модификации центральной нервной системы и, соответственно, к долгосрочным последствиям, повышая восприимчивость женщин к другим хроническим болевым состояниям в более позднем возрасте, увеличивая риск развития эндометриоза и хронической тазовой боли [10, 30].

Кроме того, еще в 1986 г. С.А. Finn предложил рассматривать менструацию как воспалительное явление [31], что подтверждается локальной повышенной продукцией хемокинов, провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8 – ИЛ-8, ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) и притока лейкоцитов в ткани эндометрия перед менструацией [32]. Исследования последних лет сосредоточены на изучении профилей экспрессии генов цитокинов. Показано, что на протяжении менструального цикла у женщин с ПД наблюдается смещение баланса между

провоспалительными цитокинами и трансформирующими генами членов семейства  $\beta$ -факторов роста и подавлением генов, связанных с противовоспалительными реакциями [33]. Уровни С-реактивного белка положительно коррелировали с выраженностью менструальных симптомов, наиболее сильными из которых были настроение и боль [34]. Провоспалительные цитокины, ответственные за усиление воспалительных реакций, в свою очередь стимулируют синтез и высвобождение ПГ [35].

Большое число исследований и выдвинутых теорий патогенеза, некоторые из которых уже отвергнуты, свидетельствуют о все еще неполном представлении о причинах ПД, что требует дальнейшего научного поиска в этом направлении.

### Классификация

В 1990-е гг. в русскоязычной литературе различали три вида ПД – эссенциальную, психогенную и спазмогенную [36]. Однако с признанием ведущей роли ПГ в патогенезе ПД данная классификация в настоящее время утратила свое значение.

По скорости прогрессирования процесса ПД подразделяют на компенсированную, при которой выраженность и характер патологических нарушений в дни менструаций на протяжении времени не изменяются, и декомпенсированную, когда с каждым годом отмечается нарастание интенсивности болей.

По тяжести дисменорея подразделяется на три степени: I легкая – умеренная болезненность менструаций без системных симптомов и нарушения работоспособности (с частотой 20%); II средняя – выраженная болезненность менструаций, сопровождающаяся некоторыми обменно-эндокринными и нейровегетативными симптомами, нарушением работоспособности (35%); III тяжелая – сильная (порой нестерпимая) боль во время менструации, сопровождающаяся комплексом обменно-эндокринных и нейровегетативных симптомов с полной утратой работоспособности (45%) [9].

По МКБ-10: N94.4 Первичная дисменорея.

По МКБ-11: GA34.3 Дисменорея.

### Клиническая картина

#### Что чувствуют женщины?

Пациентка В.: «Во время месячных страдаю очень сильно. Если выходные, то лежу и плачу, а если надо идти на работу, то делаю сама инъекции спазмолитика, иначе не выживу. Беременность и роды ничем не помогли! Все так же осталось».

Результаты КИ. Продолжительность боли составляет несколько часов у 17,8% пациенток, 1–2 дня – у 61,9%, 3–4 дня – у 17,0%, более 4 – у 4,3%. Динамика симптомов может меняться, например за несколько дней до менструации – судороги, спазмы желудка, диарея, в первый день – боль внизу живота и в пояснице, на второй – тошнота/рвота и мигрень. Респондентки описывали изменения от одного менструального цикла к другому: боль менялась по типу и тяжести. Некоторые отмечали изменения по прошествии лет: усиливались или, наоборот, уменьшались, или течение было колеблющимся. Изменения также наблюдались после родов (и не обязательно уменьшались или исчезали) или в период менопаузы. Некоторые из них не могли сидеть, ходить или стоять, не могли выйти из дому и лежали, «сворачиваясь клубочком», не посещали школу, «пропускали вечеринки» или «не занимались детьми». Несколько женщин указали, что постоянный прием лекарств приводит к привыканию к ним или подвергает их риску передозировки.

Классические симптомы, связанные с ПД: боль внизу живота и в пояснице (частота – 76%), утомляемость/усталость (34%), диарея (33%), головная боль (20%), тошнота/рвота, вздутие живота (17%), головокружение (15%) [2], в последние годы были дополнены судорогами (97%), слабостью (70%), гиперпигментацией лица (55%), раздражительностью (55%), изменением настроения (53%), а также потерей аппетита (32%) [37]. Подтверждена положительная связь между ПД и депрессией (ОШ=1,7, 95% ДИ: 1,4–2,0) [38], бессонницей (ОШ=2,0, 95% ДИ: 1,44–2,76) и плохим качеством сна (ОШ=1,8, 95% ДИ: 1,3–2,4) [39].

Отметим, что симптомокомплекс ПД имеет индивидуальные особен-

сти и у каждой пациентки набор симптомов может различаться, варьируясь от 1 до 5 и более, имеет различную степень выраженности и продолжительности. Боль возникает перед и/или с началом менструации, продолжается от 8–12 до 48–72 часов, наиболее сильна в первые 24–36 часов и связана с эмоциональными, психологическими, функциональными нарушениями и ухудшением качества жизни у 16–29% пациенток [40–42]. Ограничение ежедневной активности, снижение трудоспособности, пропуски учебы/работы, социальная изоляция и увеличение медицинских расходов на здравоохранение являются негативными последствиями ПД [43–45]. Так, в одном из исследований наблюдали 63% прогулов учебы и 93% невыходов на работу из-за дисменореи, причем их было в 3 раза больше (ОШ=3,1, 95% ДИ: 1,7–5,5) среди женщин с выраженными менструальными болями и в 2,5 раза (ОШ=2,5, 95% ДИ: 1,3–4,8) у страдающих менструальной тошнотой по сравнению с теми, кто их не испытывал [42]. Госпитализации подвергаются 4,1% пациенток. Ежегодно из-за дисменореи теряется почти 600 млн рабочих часов стоимостью 2 млрд долл в США [46]. Пациентки с ПД, по данным японского исследования, дополнительно посещают врача 8 раз в год по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ), при этом затраты на их лечение после постановки диагноза в 2,2 раза выше и составляют 1916 долл США на одну пациентку в течение 1 года [45].

### Диагноз

Анамнеза и физического осмотра обычно достаточно для постановки диагноза ПД [30]. ПД обычно наступает через 6–12 месяцев после менархе с установлением овуляторных циклов. Типичная боль – острая и прерывистая в надлобковой области, развивается в течение нескольких часов после начала менструации и достигает пика при максимальном объеме кровопотери. Физикальное обследование не выявляет каких-либо отклонений. Нет необходимости рутинного использования ультразвукового исследования для оценки ПД, хотя необходимо для

исключения вторичных причин дисменореи, таких как эндометриоз и аденомиоз.

Дисменорея, возникающая в любое время после менархе, связанная с другими гинекологическими симптомами, такими как диспареуния, обильные менструальные или аномальные маточные кровотечения и бесплодие, и не отвечающая на лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) или комбинированными оральными контрацептивами (КОК), может свидетельствовать о вторичной дисменорее, что требует проведения дополнительных исследований для дифференциальной диагностики.

## Лечение

### Что чувствуют женщины?

*Пациентка Д.:* «Перепробовала множество таблеток. Но-шпу больше не пью, перестала помогать. В дальнейшем привыкла и к ибупрофену. Теперь принимаю таблеток 5 анальгина. Иногда не иду на работу. Но на работе с трудом даю отгулы, а идти в консультацию нет сил. Да, и не дают больничный лист... Гинеколог советовал витамин В и... (барабанная дробь) роды или набрать вес».

*Результаты КИ.* Женщины показали, что, работодатели и общество, а иногда и медицинские работники не рассматривали дисменорею как проблему и не проявляли сочувствия. Несколько женщин обсуждали свое состояние с врачами, которые не сочли симптомы достаточно серьезными, чтобы требовать лечения, и им приходилось подбирать лекарство самостоятельно.

### Самопомощь

Несмотря на высокую распространенность ПД и влияние на повседневную деятельность, ее часто неадекватно лечат, а многие даже игнорируют, предпочитая страдать молча, не обращаясь к врачу [37].

В мета-анализе (24 РКИ,  $n=12\,526$ ) показано, что самопомощью пользовались более половины (55%) всех молодых женщин, используя как фармацевтические (48%), так и нефармацевтические (52%) средства. Парацетамол был наиболее распространенным

анальгетиком (29%), но не обеспечивал достаточного обезболивания половине женщин, принимавших его [47]. По данным другого обзора, 16–25% женщин прибегают к фармакологическим средствам по собственному выбору, а 83% используют немедикаментозные методы [37]. В РФ отмечается иное соотношение: немедикаментозные методы используют 12% человек, спазмолитики – 18%, НПВС – 70% (обычно сочетая их), 14% – принимают КОК в течение 1–6 месяцев, но прекращают прием по различным причинам [9].

Обычно используемые стратегии самопомощи для лечения ПД включают также снижение физической активности (95%), использование тепла на область боли (85%), отдых (62%), обсуждение с друзьями или однокурсниками (79%), отказ от холодных напитков и продуктов питания (75%) [37, 48]. Пациентки с большей интенсивностью боли чаще занимаются самолечением (ОШ=7,0, 95% ДИ: 4,5–10,9), используют дополнительные методы лечения (ОШ=2,6, 95% ДИ: 1,7–4,1) и обращаются за медицинской помощью (ОШ=5,9, 95% ДИ: 3,8–9,2) [37].

### Медицинская помощь

Только 11% молодых женщин сообщили о том, что обращались к врачу по поводу менструальной боли [47], по другим данным, таких женщин было 14–27% [9, 37, 46].

Систематический обзор (17 КИ, от 24 до 303 пациенток), продемонстрировал наиболее часто изучаемые методы и средства лечения ПД – лекарственные растения, медикаментозная терапия и акупунктура/акупрессура. Продолжительность лечения варьировалась от 1 до 6 месяцев, и чаще всего для оценки боли и ее динамики в исследованиях использовались параметры визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и клинической эффективности [49].

### Фармакологическое лечение

*НПВС.* Целью терапии ПД является купирование спастических болей внизу живота и других простагландин-индуцированных эффектов. Стратегический подход к выбору лечения существенно отличается в России и за рубежом.

Так, по мнению большинства авторов русскоязычных публикаций, «КОК – препараты первого выбора у молодых женщин с первичной дисменореей» [3, 9, 50]. Напротив, первой линией и «золотым» стандартом лечения ПД в англоязычной литературе называют препараты антипростагландинового действия – НПВС, которые относятся к ингибиторам простагландинсинтетазы. Введение их при ПД является патогенетически обоснованным и приводит к выраженному уменьшению интенсивности болей у 70–80% женщин, при легкой степени – у 87,5% [51]. Эффект достигается за счет ингибирования фермента циклооксигеназы, что блокирует выработку ПГ. Доказательства эффективности НПВС представлены несколькими мета-анализами последних лет.

Кокрановский обзор (80 РКИ,  $n=5820$ ) продемонстрировал, что НПВС значительно более эффективны для облегчения боли, чем плацебо (ОШ=4,4, 95% ДИ: 3,8–5,1) или парацетамол (ОШ=4,9, 95% ДИ: 1,1–3,4), с незначительной разницей в частоте побочных эффектов (ОШ=1,3, 95% ДИ: 1,1–1,5) [52]. В сетевом мета-анализе (72 РКИ,  $n=5723$ ) сравнивали ацетилсалициловую кислоту с 13 НПВС, и было показано превосходство последних с ОШ в диапазоне от 0,15 до 0,3 [53]. Авторы рекомендуют отдавать предпочтение производным фенилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен) и фенаматам (мефенамовая кислота) с точки зрения безопасности и эффективности. Лечение с использованием напроксена и ибупрофена получило значительно более высокие баллы, чем плацебо, однако индометацин показал более высокий риск побочных эффектов [53].

Другой сетевой мета-анализ (35 РКИ,  $n=4383$ ), выполненный в 2020 г., подтвердил превосходство НПВС, в частности напроксен был с 4 раза эффективнее по сравнению с ацетилсалициловой кислотой и плацебо (ОШ=4,0, 95% ДИ: 2,2–7,3) [54]. Кроме того, применение НПВС достоверно редуцировало уровень негативного влияния ПД на повседневную активность (ОШ=0,3, 95% ДИ: 0,2–0,5) и сокращало число случаев отсутствия на работе или в



учебном заведении (ОШ=0,2, 95% ДИ: 0,1–0,3) по сравнению с плацебо [1]. Авторы еще одного систематического обзора положительно, хотя и с меньшей степенью доказательности, оценили эффекты КОК и однократного приема ацетилсалициловой кислоты, а в отношении использования парацетамола и внутриматочных прогестагенов-высвобождающих систем убедительных данных по эффективности получено не было [55].

Z. NareI рекомендует использовать первую дозу НВПС, в 2 раза большую, а затем переходить на стандартную дозировку до исчезновения симптомов [56]. Объединенный анализ 5 исследований (n=443) убедительно показал, что напроксен в дозе 400 мг обеспечивал статистически значимо большее облегчение боли, чем ацетаминофен (парацетамол) и плацебо, в течение 30 минут после введения. Кроме того, через 6 часов после приема напроксен в дозах 400 и 200 мг обеспечивал большее облегчение боли, чем ацетаминофен и ибупрофен. Обе дозы напроксена имели более высокие

баллы, чем плацебо, по облегчению симптомов и предпочтениям пациентов (p<0,001) [57]. Преимущество напроксена (550 мг каждые 12 часов 2–3 дня) также было определено в перекрестном исследовании по сравнению с целекоксибом (400 мг, затем 200 мг каждые 12 часов 2–3 дня) и плацебо [58]. Побочные эффекты и их частота были одинаковыми для обоих средств [57, 58]. Еще в одном двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании с однократной низкой дозой напроксена (440 мг) по сравнению с ацетаминофеном (1000 мг) показано значительно более эффективное и длительное облегчение боли напроксеном через 6 часов, которое сохранялось в течение 12 часов (средняя разница=9,8 балла; p<0,001). Значительно больше испытуемых оценили напроксен на «хорошо» и «отлично» (70,6%) по сравнению с ацетаминофеном (63,1%) (p=0,002) [59].

**Что чувствуют женщины?**

Пациентка Д.: «Со своими болями в “критические дни” я к врачу долго не

обращалась. Некоторое время принимала КОК, но не сказать, что они меня избавили от боли, хотя слышала, что помогают. Отказалась от них потому, что появилось огромное количество побочных эффектов. Ну а дисменорея никуда не делась, спасаюсь обезболивающими, из последних самых удачных — Нексемезин, купила по совету врача, по крайней мере быстрее всех остальных обезболивает и эффект длится часов 10».

Результаты КИ. Пациентки, которые обращались к врачу, чаще всего получали рекомендацию по приему КОК и различных лекарственных средств (спазмолитики, анальгетики, седативные и НПВС). Регулярного наблюдения и коррекции лечения в случае его недостаточной эффективности не предполагалось.

Механизм действия напроксена (Нексемезин) связан с ингибированием фермента ЦОГ, что приводит к угнетению синтеза ПГ из арахидоновой кислоты и подавлением агрегации тромбоцитов. После приема внутрь напроксен быстро абсорбируется из

## НЕКСЕМЕЗИН<sup>®</sup>

НАПРОКСЕН

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА<sup>1)</sup>**

Ибупрофен до 8 часов
Дротаверин до 10 часов
Нексемезин до 12 часов

1) Ибупрофен ■ Дротаверин ■ Нексемезин

**ОДНА ТАБЛЕТКА ПОЗВОЛЯЕТ ОСТАНОВИТЬ БОЛЬ НА 12 ЧАСОВ<sup>1)</sup>**

**НЕКСЕМЕЗИН – ПРЕПАРАТ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНЫХ БОЛЕЙ**

Информация о лекарственном препарате «Дротаверин»  
 Предоставляется исключительно в ознакомительных целях. Информация о лекарственном препарате Нексемезин<sup>®</sup>  
 находится в открытом доступе на официальном сайте производителя: [www.farmateka.com](http://www.farmateka.com)  
 Фармацевтическая компания «ФармаТек» (ООО), Россия, г. Москва, ул. Троицкая, д. 10, стр. 1, этаж 10  
 125080, г. Москва, ул. Троицкая, д. 10, стр. 1, этаж 10  
 125080, г. Москва, ул. Троицкая, д. 10, стр. 1, этаж 10

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и максимальная его концентрация в плазме достигается через 1–4 часа. Терапию начинают в первый день (при легкой или средней тяжести) или за 2–3 дня до начала менструации (при тяжелой форме) с 0,5–1,0 г в сутки в 2 приема и продолжают 2–4 дня. Суточная доза для поддерживающего лечения составляет 500 мг. Курс лечения, как правило, длится 3 менструальных цикла. Эффект от НПВС сохраняется в течение 2–3 месяцев после их отмены, затем боль может возобновляться, но бывает менее интенсивной.

Применение НПВС противопоказано при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гастрите и других заболеваниях ЖКТ, т.к. они могут вызывать обострение процесса. В группах риска по ЖКТ-осложнениям совместно с НПВС используют ингибиторы протонной помпы (омепразол). По данным клинических испытаний и популяционных исследований, среди всех НПВС наименьший риск кардиоваскулярных осложнений отмечен для напроксена [60].

КОК относят ко «второй линии» терапии ПД для пациенток с недостаточной эффективностью НПВС (для комплексного использования) или при наличии противопоказаний к ним, а также для женщин, нуждающихся в контрацепции [61].

Мета-анализ (5 РКИ,  $n=497$ ) показал пользу лечения с помощью низкодозированных (менее 35 мкг этинилэстрадиола) КОК (ОШ=3,0, 95% ДИ 1,76–5,07) после исключения исследований с неадекватным сокрытием распределения и не было найдено доказательств различий между КОК, содержащих прогестагены 3-го поколения (ОШ=1,1, 95% ДИ: 0,79–1,57) [62]. Терапия с помощью КОК в течение 3 месяцев эффективна для 72% пациенток [50], при тяжелой ПД – для 62,5% [51].

При приеме КОК в условиях ановуляции секреция ПГ эндометрием снижается. Также снижаются порог возбудимости гладкомышечных клеток и их сократительная активность. Кроме того, КОК уменьшают объем менструальных выделений за счет торможения пролиферации эндометрия и подавления овуляции.

Систематический обзор (8 РКИ,  $n=781$ ) показал, что непрерывный прием КОК может уменьшить продолжительность боли по сравнению с циклическим режимом (качество доказательств низкое), однако результаты оказались противоречивыми по влиянию на повседневную активность, тяжесть боли и ее рецидивы [63].

Обзор, сравнивавший контрацептивное вагинальное кольцо, содержащее этоноргестрел, с КОК, показал, что оба метода одинаково эффективные – доля участников, сообщивших об умеренной или тяжелой дисменорее, уменьшилась с 17,4 до 5,9% для КОК и с 19,0 до 6,4% при использовании кольца. Негативное влияние на настроение (раздражительность и депрессия) было меньше у пользователей кольца (4,2%) по сравнению с КОК (8,5% для 100 ЛНГ (левоноргестрел)/20 ЭЭ (этинилэстрадиол);  $p<0,05$ ) [64]. В отношении контрацептивного пластыря убедительных данных не получено.

*Препараты других групп.* Препараты, содержащие только прогестины, могут быть эффективными при ПД, т.к. вызывают атрофию эндометрия, что может приводить к облегчению боли, но еще недостаточно изучены. Имеется сообщение об эффективном купировании болевого синдрома дидрогестероном (по 10 мг/сут. с 5-го по 25-й дни, 6 циклов) со снижением боли в среднем на 1,84 балла (исходно – 4,61;  $p<0,001$ ) по шкале ВАШ во 2-м цикле и тенденцией к уменьшению других симптомов в следующих циклах, однако частота побочных эффектов составила 31,8% (чаще встречалась метрорагия) [65].

Имеется опыт применения комбинированного препарата, содержащего дицикловерин 20 мг и парацетамол 500 мг, пациентками с недостаточной эффективностью НПВС или при наличии противопоказаний к ним. У пациенток со средней тяжестью ПД эффективность лечения (уменьшение боли до 1–2 баллов или отсутствие) составила 91,4% ко 2-му месяцу и при тяжелой степени – 75% к 3-му, при очень сильной боли – 40% (с оценкой 1–3 балла) к 3-му месяцу [66].

Отмечается положительное действие дротаверина гидрохлорида как при

монотерапии, так и в комбинации с НПВС [67].

### Немедикаментозное лечение

Ведение активного образа жизни и сбалансированная диета, богатая витаминами и минералами, обычно рекомендуются для улучшения ПД.

*Диета.* Систематический обзор (38 РКИ,  $n=19626$ ) убедительно показал, что увеличение потребления фруктов и овощей как источников витаминов и минералов, а также рыбы, молока и молочных продуктов положительно связано с уменьшением менструальной боли [68].

*Физические упражнения.* Упражнения действуют как неспецифическая анальгезия, улучшая тазовое кровообращение и стимулируя выброс  $\beta$ -эндорфинов. Однако оптимальный тип, продолжительность и частота упражнений для облегчения симптомов ПД неизвестны. Мета-анализ 11 РКИ ( $n=1681$ ) показал снижение интенсивности и продолжительности боли при физических нагрузках, хотя гетерогенность результатов была высокой [69]. Сообщалось об опосредованном физической нагрузкой повышении уровня прогестерона и снижении медиаторов боли как о потенциальных механизмах ответа [69].

*Тепло.* В систематическом обзоре (6 РКИ,  $n=943$ ) показано, что применение тепла к нижней части живота было эффективным для облегчения дисменореи [70]. Тепло имело такую же эффективность, как ибупрофен, и было более эффективным, чем ацетаминофен [71, 72]. Тепловая терапия может улучшать эффективность других методов лечения [73].

Мета-анализ (3 РКИ,  $n=2302$ ) продемонстрировал хороший эффект в уменьшении менструальной боли для упражнений (ОШ=0,5, 95% ДИ: 0,12–0,83) и тепла (ОШ=0,5, 95% ДИ: 0,1–0,87), которые оказались более эффективными, чем анальгетики [74].

*Пищевые добавки и альтернативные методы.* В целом в 2000-е гг. было недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование каких-либо растительных средств [75]. Однако исследования последних лет свидетельствуют в пользу фитотерапии. Так,

употребление чая с чабрецом снижало риск ПД на 63% (ОШ=0,37, 95% ДИ: 0,15–0,93) [76]. В русскоязычной литературе опубликован опыт с использованием комплекса, содержащего витекс священный (*Vitex agnus-castus*), прострел луговой (*Pulsatilla pratensis*), розмарин (*Rosmarinus officinalis*), биологически активные вещества, полученные из пчелы медоносной (*Apis mellifica*), с эффективностью после 3 месяцев терапии 87 против 53% по сравнению с контролем [77].

Кокрановский обзор (27 РКИ, n=3101) продемонстрировал положительное действие имбиря (*Zingiber officinale*) (ОШ=5,4, 95% ДИ: 1,8–16,5), затария (*Zataria multiflora*) (ОШ=6,7, 95% ДИ: 2,66–16,72); хороший результат получен также при использовании укропа, фенхеля, гуавы, ревеня, ромашки, дамасской розы (доказательства низкого качества) [78].

К.К. Abdul-Razzak et al. [79] сообщили, что женщины с тяжелой и очень тяжелой ПД имели дефицит витамина D или низкое потребление кальция (но причинно-следственная связь не установлена). Имеется сообщение, что у женщин с дефицитом витамина D прием добавок этого витамина может улучшать системные симптомы и уменьшать интенсивность боли, число дней с болью и потребность в приеме обезболивающих препаратов [80], что было подтверждено мета-анализом (17 РКИ, n=2828) [81]. Витамин E может также уменьшать тяжесть ПД за счет повышения уровня β-эндорфинов, однако имбирь более эффективен, чем витамины D и E [81]. Еще один мета-анализ (16 РКИ, n=1868) показал эффективное облегчение боли при ПД витаминов K, D, B1 и E и микроэлементов – кальция, магния, сульфата цинка и бора [82].

Эффективность акупунктуры подтверждается несколькими исследованиями, в которых, однако, отсутствуют активные сравнения и надежные методологические приемы [60, 83]. Результаты мета-анализа (49 РКИ, n=3171) показали, что иглоукалывание может уменьшать менструальную боль и связанные с ней симптомы более эффективно по сравнению с отсутствием лечения или НПВС, и эффектив-

ность может сохраняться в течение краткосрочного периода наблюдения [84].

Терапевтическое кинезиотейпирование с помощью эластических, неэластических и спиральных лент уменьшает боль, обеспечивает проприоцептивную обратную связь, стимулирует мышечную активность, поддерживает слабые мышцы и увеличивает приток лимфы и крови к области воздействия. Кокрановский обзор 10 РКИ (n=685) показал, что качество доказательств от среднего до высокого свидетельствует о том, что тейпирование эластической лентой с локализацией в области низа живота и поясницы является эффективным вмешательством для облегчения боли, беспокойства и улучшения качества жизни женщин с ПД [85].

**Физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение.** Физические факторы, используемые для лечения ПД, характеризуются широким спектром методов: природных (климатотерапия, гидротерапия, бальнеотерапия) и преформированных (свето- и электролечение, вибрационная терапия, электромагнитные поля, токи высокого и низкого напряжения, гипербарическая оксигенация и т.п.).

Эффективность применения СМТ-грязь–электрофорез в комплексе с хвойно-морскими ваннами при ПД составила 84% с продолжительностью действия 6 месяцев [86].

Наиболее перспективной методикой физиолечения ПД является чрескожная электронейростимуляция нервов (ЧЭНС). Механизм действия TENS основан на повышении порога болевой чувствительности и стимуляции выделения эндорфинов в периферических нервах и спинном мозге. Кокрановский обзор (7 РКИ, n=164) показал, что высокочастотная ЧЭНС более эффективна для облегчения боли, чем плацебо (ОШ=7,2, 95% ДИ: 3,1–16,5), напротив, низкочастотная ЧЭНС оказалась аналогичной плацебо (ОШ=1,48, 95% ДИ: 0,4–5,08) [87]. Физиотерапевтические процедуры лучше использовать как дополнение к более эффективным методам лечения.

### Алгоритм лечения

В 2022 г. R.P. Smith был предложен алгоритм лечения ПД, согласно кото-

рому после первоначального индивидуального выбора препарата проводится курс продолжительностью 2–3 месяца, а затем – оценка динамики симптомов [60].

Для пациенток, у которых симптомы улучшились, но все еще сохраняется боль, следует обсудить дополнительное лечение из категории первого/второго уровня и продолжить комбинированную терапию (например, НПВС и КОК). Для пациенток с отсутствием или минимальным ответом на лечение предлагается прекращение первоначального вмешательства и изменение лечения на альтернативные методы. Кроме того, в этих случаях всегда показана переоценка диагноза, когда терапия не приводит к ожидаемому уровню ответа.

Комбинированная терапия или другое лечение далее проводится еще в течение 3 месяцев. Пациентки с адекватным ответом могут продолжить терапию, а те, кто не реагирует на вышеперечисленные вмешательства в течение 3–6 месяцев, имеют высокую вероятность патологии органов малого таза (наиболее частый диагноз – эндометриоз), в связи с чем рекомендуется провести диагностическую лапароскопию.

Пациенткам с сохраняющейся менструальной болью, несмотря на вышеуказанное лечение, можно предложить ЧЭНС и/или эмпирическое лечение аналогами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

При рефрактерной дисменорее, связанной с обильными менструальными кровотечениями, у пациенток, которые не желают деторождения в будущем, абляция эндометрия является вариантом лечения, если все варианты исчерпаны, гистерэктомия можно считать окончательным методом лечения. Не рекомендуется процедура пересечения нерва для лечения дисменореи, хотя она может иметь значение для отдельных пациенток с хронической срединной тазовой болью.

Поддерживающая терапия, такая как поведенческая, дополнительная или альтернативная, может быть начата в любое время и использоваться в сочетании с вышеуказанными видами лечения.

## Прогноз

При рекомендованных вариантах лечения прогноз при ПД в целом благоприятный. Легкая и умеренная формы обычно хорошо отвечают на НПВС, тяжелая ПД может потребовать более высоких доз НПВС или использования комбинированной/адыювантной терапии. В случае стойкой дисменореи прогноз будет зависеть от типа, локализации и тяжести вторичной дисменореи.

Таким образом, можно констатировать, что на современном этапе изучения ПД достигнуты определенные успехи и подходы к лечению хорошо разработаны, имеются доказательные данные эффективности предлагаемых средств и методов терапии ПД, однако

отметим необходимость информирования пациенток об этой проблеме, своевременного обращения к врачу и динамического наблюдения в процессе лечения для достижения ожидаемого эффекта и улучшения качества жизни.

## Заключение

Современные сведения о распространенности, факторах риска, этиологии и патогенезе ПД свидетельствуют о существенных изменениях представлений об этом заболевании в последние годы, его социальной значимости ввиду многообразия и индивидуальности симптомов, снижающих трудоспособность и качество жизни женщин. Низкая обращаемость за медицинской

помощью и попытки самолечения служат причиной недостаточной эффективности терапии ПД. В то же время ПД хорошо поддается лечению при использовании современных средств с доказанной эффективностью, а также методов дополнительной и альтернативной терапии.

Среди НПВС – препаратов первой линии напроксен (Нексемезин) отличается высокой эффективностью и лучшим профилем безопасности (особенно в отношении сердечно-сосудистой системы).

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36(1):104–13. Doi: 10.1093/epirev/txt009.
- Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):762–78. Doi: 10.1093/humupd/dmv039.
- Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. *Проблемы репродукции.* 2018;24(6):32–8. [Gevorgyan A.P., Sibirskaya E.V. Primary dysmenorrhea from today's perspective. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(6):32–8. (In Russ.).] Doi: 10.17116/repro20182406132.
- Harlow S.D., Campbell O.M. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG.* 2004;111(1):6–16. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00012.x.
- Lathe P., Lathe M., Say L., et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Publ Health.* 2006;6:177. Doi: 10.1186/1471-2458-6-177.
- De Sanctis V., Soliman A.T., Elsedfy H., et al. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. *Acta Biomed.* 2016;87(3):233–46.
- Rodrigues A.C., Gala S., Neves Â., et al. *Dismenorreia em adolescentes e jovens adultas: prevalência, fatores associados e limitações na vida diária [Dysmenorrhea in adolescents and young adults: prevalence, related factors and limitations in daily living].* *Acta Med Port.* 2011;24(Suppl. 2): 383–88, quiz 389–92.
- Parker M.A., Sneddon A.E., Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MOOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG.* 2010;117(2):185–92. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02407.x.
- Олина А.А., Метелева Т.А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? *Русский медицинский журнал. Мать и дитя.* 2021;1:46–52. [Olina A.A., Meteleva T.A. Dysmenorrhea. How to improve the quality of life? *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya.* 2021;1:46–52. (In Russ.).] Doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
- Кузнецова И.В. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможности ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(13):18–24. [Kuznetsova I.V. The role of inflammation in the origin of dysmenorrhea and the possibility of its treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(13):18–24. (In Russ.).] Doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-18-24.
- Vilšinskaitė D.S., Vaidokaitė G., Mačys Ž., Bumbulienė Ž. The risk factors of dysmenorrhea in young women. *Wiad Lek.* 2019; 2(6):1170–4.
- Kurral M., Noor N.N., Pandit D., et al. Menstrual characteristics and prevalence of dysmenorrhea in college going girls. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(3):426–31. Doi: 10.4103/2249-4863.161345.
- Azagew A.W., Kessie D.G., Walle T.A. Prevalence of primary dysmenorrhea, its intensity, impact and associated factors among female students at Gondar town preparatory school, Northwest Ethiopia. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):5. Doi: 10.1186/s12905-019-0873-4.
- Al-Matouq S., Al-Mutairi H., Al-Mutairi O., et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):80. Doi: 10.1186/s12887-019-1442-6.
- Zurawiecka M., Wronka I. The influence of Age at Menarche on the Menstrual Pattern of Polish University Students. *J Adolesc Health.* 2021;68(1):210–12. Doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.05.037.
- Iadese M., Kassa A., Muluneh A.A., et al. Prevalence of dysmenorrhoea, associated risk factors and its relationship with academic performance among graduating female university students in Ethiopia: a cross-sectional study. *BMI. Open.* 2021;11:e043814. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-043814.
- Qin L.L., Hu Z., Kaminga A.C., Luo B.A., et al. Association between cigarette smoking and the risk of dysmenorrhea: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231201. Doi: 10.1371/journal.pone.0231201.
- Ju H., Jones M., Mishra G.D. A U-Shaped relationship between body mass index and dysmenorrhea: a longitudinal study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134187. Doi: 10.1371/journal.pone.0134187.
- Lin S.Y., Yang Y.C., Lin C.C., et al. Increased incidence of dysmenorrhea in women exposed to higher concentrations of NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, CO, and PM<sub>2.5</sub>: A Nationwide Population-Based Study. *Front Publ Health.* 2021;9:682341. Doi:

- 10.3389/fpubh.2021.682341.
20. Murata T, Endo Yu. The Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Association of preconception dysmenorrhea with obstetric complications: the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22:125. Doi: 10.1186/s12884-021-04347-7.
  21. Pickles V.R., Hall W.J., Best F.A., Smith G.N. Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic Subjects. *BJOG*. 1965;72:185–92. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1965.tb01415.x.
  22. Word R.A., Kamm K.E., Casey M.L. Contractile effects of prostaglandins, oxytocin, and endothelin-1 in human myometrium in vitro: refractoriness of myometrial tissue of pregnant women to prostaglandins E2 and F2 alpha. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(4):1027–32.
  23. Ekström P, Akerlund M., Forsling M., et al. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment-effect on uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(8):680–84.
  24. Giamberardino M.A., Berkley K.J., Iezzi S., et al. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrhoeic women, dysmenorrhoeic women and men. *Pain*. 1997;71(2):187–97. Doi: 10.1016/s0304-3959(97)03362-9.
  25. Woolf C.J. Central Sensitization: Uncovering the Relation between Pain and Plasticity. *Anesthesiol*. 2007;106:864–67. Doi: 10.1097/01.anes.0000264769.87038.55.
  26. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):428–41. Doi: 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c.
  27. Akerlund M. Vasopressin and oxytocin in normal reproduction and in the pathophysiology of preterm labour and primary dysmenorrhoea. Development of receptor antagonists for therapeutic use in these conditions. *Rocz Akad Med Białymst*. 2004;49:18–21.
  28. Valentin L, Sladkevicius P, Kindahl H., et al. Effects of a vasopressin antagonist in women with dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(3):170–77. Doi: 10.1159/000010319.
  29. Shaviv H., Rosen D.J.D., Ezra Y. ysmenorrhea: A randomized controlled clinical trial evaluating a novel treatment approach. *Cogent Med*. 2018;5(1):1501933. Doi: 10.1080/2331205X.2018.1501933.
  30. Bernardi M., Lazzeri L., Perelli F., et al. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000 Res*. 2017;6:1645. doi: 10.12688/f1000research.11682.1.
  31. Finn C.A. Implantation, menstruation and inflammation. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc*. 1986;61(4):313–28. Doi: 10.1111/j.1469-185x.1986.tb00657.x.
  32. Maybin J.A., Critchley H.O.D. Progesterone: A pivotal hormone at menstruation. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221:88–97. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05953.x.
  33. Ma H., Hong M., Duan J., et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(2):e55200. Doi: 10.1371/journal.pone.0055200.
  34. Puder J.J., Blum C.A., Mueller B., et al. Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *Eur J Clin Investig*. 2006;36:58–64. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01591.x.
  35. Leimert K.B., Verstraeten B.S.E., Messer A., et al. Cooperative effects of sequential PGF2α and IL-1β on IL-6 and COX-2 expression in human myometrial cells. *Biol Reprod*. 2019;100(5):1370–85. Doi: 10.1093/biolre/iox029.
  36. Чушков Ю.В. Лечение дисменореи: современные возможности применения нестероидных противовоспалительных средств. *Фарматека*. 2011;13:31–6. [Chushkov Yu.V. Treatment of dysmenorrhea: current possibilities for the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Farmateka*. 2011;13:31–6. (In Russ.)].
  37. Chen L., Tang L., Guo S., et al. Primary dysmenorrhea and self-care strategies among Chinese college girls: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e026813. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-026813.
  38. Zhao S., Wu W., Kang R., Wang X. Significant increase in depression in women with primary dysmenorrhea: a systematic review and cumulative analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:686514. Doi: 10.3389/fpsy.2021.686514.
  39. Liu X., Chen H., Liu Z.Z., et al. Early Menarche and Menstrual Problems Are Associated with Sleep Disturbance in a Large Sample of Chinese Adolescent Girls. *Sleep*. 2017;40(9). Doi: 10.1093/sleep/zsx107.
  40. Fernández-Martínez E., Onieva-Zafra M.D., Parra-Fernández M.L. The Impact of Dysmenorrhea on Quality of Life Among Spanish Female University Students. *Int J Environ Res Publ Health*. 2019;16(5):713. Doi: 10.3390/ijerph16050713.
  41. Iacovides S., Avidon I., Bentley A., Baker F.C. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(2):213–7. doi: 10.1111/aogs.12287.
  42. Abreu-Sánchez A., Ruiz-Castillo J., Onieva-Zafra, et al. Interference and Impact of Dysmenorrhea on the Life of Spanish Nursing Students. *Int J Environ Res Publ Health*. 2020;17(18):6473. Doi: 10.3390/ijerph17186473.
  43. Abdel-Salam D.M., Alnuman R.W., Alrwuaili R.M., et al. Epidemiological aspects of dysmenorrhea among female students at Jouf University, Saudi Arabia. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(4):435–39. Doi: 10.1016/j.mefs.2018.08.001.
  44. Biruk G.M., Basazn M.A., Getaye T.Y., et al. Prevalence, Impact, and Management Practice of Dysmenorrhea among University of Gondar Students, Northwestern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Intern J Reprod Med*. 2017;2017:1–8. Doi: 10.1155/2017/3208276.
  45. Akiyama S., Tanaka E., Cristeau O., et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:295–306. Doi: 10.2147/CEOR.S127760.
  46. Omidvar S., Bakouei F., Amir F.N., Begum K. Primary Dysmenorrhea and Menstrual Symptoms in Indian Female Students: Prevalence, Impact and Management. *Glob J Health Sci*. 2016;8(8):53632. Doi: 10.5539/gjhs.v8n8p135.
  47. Armour M., Parry K., Al-Dabbas M.A., et al. Self-care strategies and sources of knowledge on menstruation in 12,526 young women with dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0220103. Doi: 10.1371/journal.pone.0220103.
  48. Ghaderi F., Asghari Jafarabadi M., Mohseni Bandpei M.A. Dysmenorrhea and self-care strategies in Iranian female students: a regression modeling of pain severity and underlying factors. *Int J Adolesc Med Health*. 2016;29(6). Doi: 10.1515/ijamh-2016-0017.
  49. Sharghi M., Mansurkhani S.M., Larky D.A., et al. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(1):51–7. Doi: 10.5935/1518-0557.20180083.
  50. Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность и приемлемость лечения препаратом, содержащим 2 мг хлормадина ацетата и 0,03 мг этинилэстрадиола. *OPINION LEADER*. 2018;2:42–50. [Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A. Dysmenorrhea: efficacy and acceptability of treatment with a preparation containing chlormadinone acetate 2 mg and ethinyl estradiol 0.03 mg. *OPINION LEADER*. 2018;2:42–50. (In

- Russ.].
51. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2018;7:23–6. [Buralkina N.A., Katkova A.S., Kiseleva I.A. Dysmenorrhea: pathogenetic substantiation of pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet*. 2018;7:23–6. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26.
  52. Насырова С.Ф., Бадретдинова Ф.Ф., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у девушек-подростков с первичной дисменореей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017;5(71):42–6. [Nasyrova S.F., Badretdinova F.F., Ziganshin A.M., Kulavsky E.V. Prevention of reproductive health disorders in adolescent girls with primary dysmenorrhea. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017;5(71):42–6. (In Russ.)].
  53. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7): CD001751. Doi: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
  54. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918770320. F01: 10.1177/1744806918770320.
  55. Nie W., Xu P., Hao C., et al. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Med. (Baltimore)*. 2020;99(19):e19881. Doi: 10.1097/MD.00000000000019881.
  56. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(15):2661–72. Doi: 10.1517/14656566.9.15.2661.
  57. Milsom I., Minic M., Dawood M.Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther*. 2002;24(9):1384–400. Doi: 10.1016/s0149-2918(02)80043-1.
  58. Daniels S., Robbins J., West C.R., Nemeth M.A. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. *Clin Ther*. 2009;31(6):1192–208. Doi: 10.1016/j.clinthera.2009.06.003.
  59. Daniels S.E., Paredes-Diaz A., An R., et al. Significant, long-lasting pain relief in primary dysmenorrhea with low-dose naproxen sodium compared with acetaminophen: a double-blind, randomized, single-dose, crossover study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(12):2139–47. Doi: 10.1080/03007995.2019.1654987.
  60. Каратеев А.Е. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. *Современная ревматология*. 2016;10(2):70–7. [Karateev A.E. Naproxen: A versatile analgesic with minimal risk of cardiovascular events. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;10(2):70–7. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-70-77.
  61. Smith R.P., Kaunitz A.M. Dysmenorrhea in adult females: Treatment. 2022 UpToDate. URL: www.uptodate.com.
  62. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H., Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):CD002120. Doi: 10.1002/14651858.CD002120.pub3.
  63. Damm T., Lamvu G., Carrillo J., et al. Continuous vs. cyclic combined hormonal contraceptives for treatment of dysmenorrhea: a systematic review. *Contracept X*. 2019;1:100002. Doi: 10.1016/j.conx.2019.100002.
  64. Roumen F.J. Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):441–51. doi: 10.2147/tcrm.s1964.
  65. Taniguchi F., Ota I., Iba Y., et al. The efficacy and safety of dydrogesterone for treatment of dysmenorrhea: An open-label multicenter clinical study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):168–75. Doi: 10.1111/jog.13807.
  66. Кравченко Е.Н. Возможности терапии первичной дисменореи. *Трудный пациент*. 2021;4:7–11. [Kravchenko E.N. Possibilities for the treatment of primary dysmenorrhea. *Tрудnyy patsient*. 2021;4:7–11. (In Russ.)]. Doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-7-11.
  67. Кулагина Н.В. Спазмолитическая терапия первичной дисменореи. *Медицинский совет*. 2018;13:180–3. [Kulagina N.V. Spasmolytic therapy of primary dysmenorrhea. *Meditsinskiy sovet*. 2018;13:180–3. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-180-184.
  68. Bajalan Z., Alimoradi Z., Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84:209–24. doi: 10.1159/000495408.
  69. Matthewman G., Lee A., Kaur J.G., Daley A.J. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):255.e1–255.e20. Doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.001.
  70. Jo J., Lee S.H. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. *Sci Rep*. 2018;8:16252. Doi: 10.1038/s41598-018-34303-z.
  71. Kannan P., Cheung K.K., Lau B.W. Does aerobic exercise induced analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? *Med Hypotheses*. 2019;123:50–4. Doi: 10.1016/j.mehy.2018.12.011.
  72. Navvabi Rigi S., Kermansaravi F., Navidian A., et al. Comparing the analgesic effect of heat patch containing iron chip and ibuprofen for primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2012;12:25. Doi: 10.1186/1472-6874-12-25.
  73. Lee B., Hong S.H., Kim K., et al. Efficacy of the device combining high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and thermotherapy for relieving primary dysmenorrhea: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;194:58–63. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.08.020.
  74. Armour M., Smith, C.A., Steel, K.A., et al. The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Compl Altern. Med*. 2019;19:22. Doi: 10.1186/s12906-019-2433-8.
  75. Wilson M.L., Murphy P.A. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*. 2001;97(36): 44.
  76. Zeru A.B., Muluneh M.A. Thyme Tea and Primary Dysmenorrhea Among Young Female Students. *Adolesc Health Med Ther*. 2020;11:147–55. Doi: 10.2147/AHMTS280800.
  77. Сибирская Е.В., Тургунова Г.М. Эффективность применения препарата Дисменорм в терапии первичной дисменореи у девочек в пубертатном периоде. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(26):16–24. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-26-16-24. [Sibirskaya E.V., Turgunova G.M. The effectiveness of the use of the drug Dysmenorm in the treatment of primary dysmenorrhea in girls in the pubertal period. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(26):16–24. (In Russ.)].
  78. Pattanittum R., Kunanone N., Brown J., et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD002124. Doi: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
  79. Abdul-Razzak K.K., Obeidat B.A., Al-Farras M.I., Daoud A.S. Vitamin D and PTH status among adolescent and young females with severe dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:78–82. Doi: 10.1016/j.jpag.2013.07.005.

80. Rahnamaei F.A., Gholamrezaei A., Afrakhteh M., et al. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(4):353–63. Doi: 10.5468/ogs.20316.
81. Abdi F., Amjadi M.A., Zaheri F., Rahnamaei F.A. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(1):13–26. Doi: 10.5468/ogs.20205.
82. Saei Ghare Naz M., Kiani Z., Rashidi Fakari F., et al. The Effect of Micronutrients on Pain Management of Primary Dysmenorrhea: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Caring Sci.* 2020;9(1):47–56. Doi: 10.34172/jcs.2020.008.
83. Shetty G.B., Shetty B., Mooventhan A. Efficacy of Acupuncture in the Management of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018;11(4):153–58. Doi: 10.1016/j.jams.2018.04.001.
84. Woo H.L., Ji H.R., Pak Y.K., et al. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Med. (Baltimore).* 2018;97(23):e11007. Doi: 10.1097/MD.0000000000011007.
85. Bandara E.M.I.A., Kularathne W.N.I., Brain K., et al. Safety and efficacy of therapeutic taping in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022;12:7146 (2022). Doi: 10.1038/s41598-022-11034-w.
86. Попова-Петросян Е.В., Довгань А.А., Сколотенко Т.С. Современное использование методов санаторно-курортного лечения при дисменорее. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2019;2:7–51. [Popova-Petrosyan E.V., Dovgan A.A., Skolotenko T.S. Modern use of methods of sanatorium treatment for dysmenorrhea. *Vestnik fizioterapii i kurartologii.* 2019;2:47–51. (In Russ.)].
87. Proctor M., Farquhar C., Stones W., et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;1:CD002123. Doi: 10.1002/14651858.CD002123.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

**Автор для связи:** Галина Борисовна Дикке, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия; galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

**Corresponding author:** Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia; galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

© С.С. Апетов, В.В. Апетова, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.22-29>

## Перспективы применения фетального эстрогена эстетрола в эндокринной гинекологии

С.С. Апетов, В.В. Апетова  
 ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия

## Prospects for the use of fetal estrogen estetrol in endocrine gynecology

S.S. Apetov, V.V. Apetova  
 Endocrine Health Center, Chelyabinsk, Russia

Эстрогены и гестагены используются для гормональной контрацепции, лечения гинекологических заболеваний и патологических состояний у женщин в течение многих десятилетий. Применение этих препаратов может быть связано с рядом редких, но крайне неблагоприятных побочных эффектов, включая повышенный риск венозной и артериальной тромбоэмболии, дислипидемии и инсулинорезистентности, а также рака молочной железы, в связи с чем разработка новых компонентов комбинированных гормональных контрацептивов и препаратов менопаузальной гормональной терапии по-прежнему остается актуальной задачей. В последние годы проводятся клинические исследования новых препаратов, содержащих натуральный фетальный эстроген эстетрол. Считается, что новый эстрогенный компонент позволит уменьшить нежелательные явления, связанные с приемом эстрогенов, и повысить приверженность как к гормональной контрацепции, так и к менопаузальной гормональной терапии климактерических расстройств. Цель данного обзора – оценка преимуществ и рисков применения эстетрола в эндокринной гинекологии.

**Ключевые слова:** эстрогены, эстетрол, гормональная контрацепция, комбинированные гормональные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия

**Для цитирования:** Апетов С.С., Апетова В.В. Перспективы применения фетального эстрогена эстетрола в эндокринной гинекологии. Фарматека. 2022;29(6):22–29. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.22-29

Estrogens and gestagens have been used for hormonal contraception, treatment of gynecological diseases and pathological conditions in women for many decades. The use of these drugs may be associated with a number of rare but extremely adverse side effects, including an increased risk of venous and arterial thromboembolism, dyslipidemia and insulin resistance, and breast cancer; therefore, the development of new components of combined hormonal contraceptives and menopausal hormone therapy still remains a critical task. In recent years, clinical trials of new drugs containing the natural fetal estrogen estetrol have been conducted. It is believed that the new estrogenic component will reduce the adverse effects associated with taking estrogens and increase adherence to both hormonal contraception and menopausal hormone therapy for menopausal disorders. The purpose of this review is to assess the benefits and risks of using estetrol in endocrine gynecology.

**Keywords:** estrogens, estetrol, hormonal contraception, combined hormonal contraceptives, menopausal hormone therapy

**For citations:** Apetov S.S., Apetova V.V. Prospects for the use of fetal estrogen estetrol in endocrine gynecology. Farmateka. 2022;29(6): 22–29. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.22-29

### Биологические свойства эстетрола

Помимо широко известных эстрогенов эстраона (Э1), эстрадиола (Э2) и эстриола (Э3) во внутриутробном периоде начиная с 9-й недели беременности в печени плода как женского, так и мужского пола также вырабатывается менее известный эстроген эстетрол (Э4) [1]. Э4 – эстроген, содержащий 4ОН-группы, впервые выделен из мочи беременных женщин в Каролинском институте (Швеция) в 1965 г. Эгоном Дичфалуси и его коллегами [2].

Э4 несколько отличается как от других природных эстрогенов, таких как

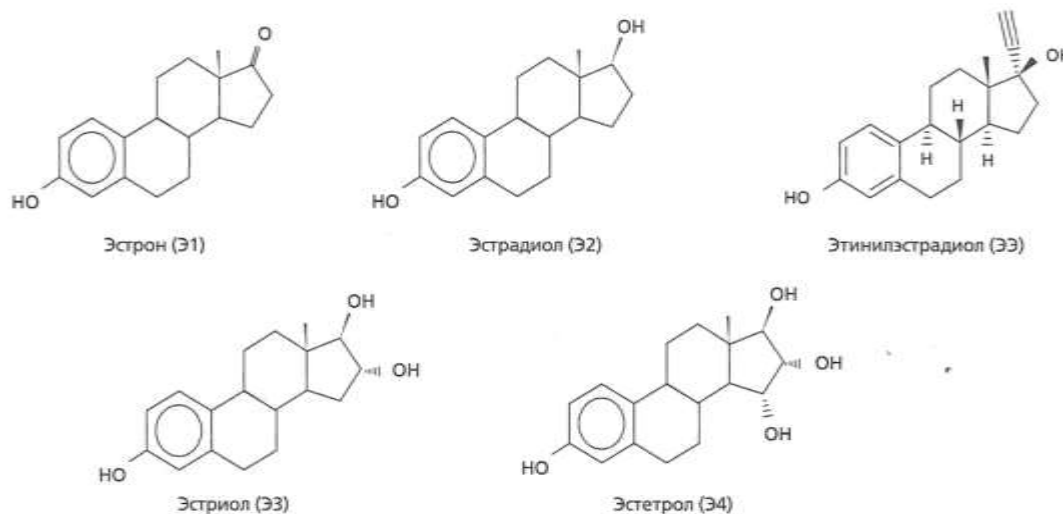
Э2, так и от синтетических эстрогенов, таких как этинилэстрадиол (ЭЭ), что влияет на его переносимость и безопасность [3]. В отличие от ЭЭ натуральные эстрогены не имеют этинильной группы в 17 $\alpha$ -положении, которая увеличивает эстрогенную активность в несколько раз (см. рисунок).

Источником внутриутробного синтеза Э4 является Э2, который гидроксилуется благодаря 2 ферментам: 16- и 15 $\alpha$ -гидроксилазам, проявляющим активность только в печени плода [4]. Э4 обнаруживается с 9-й недели беременности в моче матери и с 20-й недели в материнской плазме, т.к.

легко проникает через плацентарный барьер. Концентрация Э4 увеличивается на протяжении всей беременности как у матери, так и у плода, и к моменту родов его уровень в среднем в 12 раз выше в плазме плода, чем в плазме матери. Вскоре после рождения ферменты, необходимые для его синтеза, утрачивают свою активность, что объясняет быстрое снижение концентрации Э4 в плазме новорожденных [5]. Биологическая роль Э4 в организме плода до конца не изучена, однако установлено, что он обладает выраженными антигипоксическими, антиоксидантными, нейропро-



Рис. Химические формулы эстрогенов



текторными, нейро- и ангиогенными свойствами [6].

Было высказано предположение, согласно которому Э4 может быть безопасным эстрогеном для применения у взрослых. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что Э4 характеризуется высокой пероральной биодоступностью – 90% по сравнению с 10% для Э2. Период полувыведения Э4 у человека составляет 28–32 часа по сравнению с 90 минутами для Э2. Как абсорбция, так и биодоступность при пероральном приеме зависят от дозы, а межиндивидуальные вариации в плазме после перорального приема невелики [7]. Еще одно исследование показало отсутствие метаболизма Э4 в активные метаболиты, т.е. Э3, Э2 или Э1, и период полувыведения около 28 часов, что свидетельствует о возможности однократного приема Э4 в течение суток [8].

Более позднее фармакокинетическое исследование продемонстрировало быструю фазу всасывания и распределения Э4, за которой следует постепенная конечная фаза выведения, при этом равновесные средние концентрации в плазме достигаются в течение второй недели, что подтвердило возможность однократного ежедневного применения [9]. Также установлено, что в отличие от других эстрогенов Э4 не связывается с глобулином, связы-

вающим половые гормоны, и не индуцирует его синтез в гепатоцитах, культивируемых *in vitro* [10]. Помимо этого Э4 не изменяет активности ферментов печени, связанных с цитохромом P-450 [11]. В совокупности эти фармакокинетические параметры Э4 показали его пригодность для перорального применения.

С фармакодинамической точки зрения Э4 показал высокую селективность в отношении рецепторов эстрогенов и очень слабое взаимодействие с рецепторами глюкокортикоидов, прогестерона и тестостерона [8]. Исследования на животных и людях показали, что Э4 действует как агонист эстрогенов в костной ткани, матке и центральной нервной системе через ядерный эстрогенный рецептор типа  $\alpha$  [8, 12].

Многочисленные исследования открыли уникальные свойства Э4 в отношении молочных желез (МЖ). Так, исследования *in vitro* с участием культур нормальных и злокачественных эпителиальных клеток МЖ показали, что Э4 действует как слабый эстроген, стимулируя рост нормальных эпителиальных клеток МЖ человека и гормонозависимого рака МЖ (РМЖ). При этом Э4 проявлял стимулирующее действие только в концентрациях, превышающих терапевтические потребности в период менопаузы: необходимые для индук-

ции роста раковых клеток концентрации Э4 были в 1000 раз выше, чем концентрации Э2. Кроме того, Э4 проявлял противоопухолевую активность в присутствии Э2, снижая сильную пролиферативную стимуляцию, индуцированную Э2 [13]. В исследованиях на животных Э4 предотвращал рост химически индуцированных опухолей МЖ у самок крыс [14]. У женщин с недавно диагностированным РМЖ кратковременное применение 20 мг Э4 вызывало апоптоз, а не пролиферацию клеток карциномы МЖ [15]. Назначение Э4 пациенткам с терминальной стадией РМЖ в дозе 20–60 мг было безопасным и хорошо переносимым в течение 12 недель лечения с противоопухолевым эффектом для пяти из девяти ранее получавших интенсивное лечение пациенток с прогрессирующим антиэстроген-резистентным распространенным РМЖ [16].

Таким образом, результаты как доклинических, так и первичных клинических исследований показали, что Э4 является слабым эстрогеном для МЖ и почти нейтрален в концентрациях, используемых для контрацепции и менопаузы. Ограниченные результаты свидетельствуют о том, что комбинированные эстрогенные и антиэстрогенные свойства Э4 в отношении РМЖ могут обеспечивать безопасное терапевтическое окно для лечения

симптомов менопаузы у здоровых женщин [17]. Благодаря своему тканеселективному действию Э4 был описан как естественный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов [18]. Уникальные свойства Э4 делают его потенциально возможным для применения при гормональной контрацепции, менопаузальной гормональной терапии (МГТ), РМЖ и раке простаты, остеоартрите и мигрени [3].

### Эволюция гормональной контрацепции и эффекты КОК с Э4

Начиная с начала 1960-х гг. комбинированные оральные контрацептивы (КОК) широко использовались женщинами США и Великобритании, однако уже в 1966 г. появились сообщения, согласно которым женщины, использовавшие КОК, имели повышенный риск тромбоза и тромбоза легочной артерии [19]. Первые КОК содержали в качестве эстрогенного компонента либо ЭЭ, либо местранол (неактивный предшественник ЭЭ) в высоких дозах.

Венозная тромбозная — редкое, но серьезное осложнение эстрогенсодержащей гормональной контрацепции. Установлено, что риск венозной тромбозной (ВТЭ) на фоне приема КОК зависит от дозы эстрогена, типа гестагена, режима применения, курения, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний и ряда других факторов [20]. Отказ от применения местранола и последовательное снижение суточных доз эстрогенов в КОК со 150 до 50, а затем 30 и 20 мкг способствовали расширению их приемлемости благодаря снижению частоты побочных реакций и осложнений.

Исследования по безопасности применения гормональных контрацептивов показали, что текущий прием низкодозированных КОК (содержащих <35 мкг ЭЭ) был, тем не менее, связан с 2–3-кратным повышением риска ВТЭ по сравнению с отсутствием применения [21, 22].

Гестагенный компонент КОК также претерпел эволюционные изменения. Традиционно КОК подразделяют на несколько поколений в зависимости от дозы эстрогена и типа гестагена.

Первое поколение КОК представлено препаратами, содержащими высокую (50 мкг и более) дозу ЭЭ, и такими гестагенами, как норэтинодрел и норэтистерона ацетат. В настоящее время эти препараты уже не применяются. Второе поколение КОК содержало меньшую (как правило, 30 или 20 мкг) дозу ЭЭ и левоноргестрел в качестве гестагена. Гестагены первых двух поколений обладали выраженными андрогенными свойствами и имели крайне неблагоприятный метаболический профиль, в связи с чем решено разработать гестагены с меньшим количеством побочных эффектов. КОК третьего поколения содержали также 30 или 20 мкг ЭЭ в сочетании с такими гестагенами, как дезогестрел, гестоден и норгестимат. Это позволило уменьшить побочные андрогенные эффекты, однако у этих препаратов риск ВТЭ был выше, чем у 2-го поколения КОК [23]. К так называемым новым гестагенам относят диеногест, дроспиренон и номегестрола ацетат. Внедрение новых гестагенов в клиническую практику позволило значительно уменьшить задержку жидкости, вызванную приемом КОК, а их антиандрогенные свойства позволили их применять при проявлениях гиперандрогении, включая акне и умеренный гирсутизм. Препараты, в которые входят эти гестагены, имеют метаболический профиль, более благоприятный, чем у КОК 3-й генерации, однако риск тромбоза по-прежнему оставался повышенным по сравнению с левоноргестрел-содержащими КОК [24].

Другим способом уменьшить побочные эффекты эстроген-содержащих контрацептивов стало применение парентеральных форм в виде трансдермального пластыря и полимерного вагинального кольца, которые классифицируются наряду с КОК как комбинированные гормональные контрацептивы. Ожидалось, что парентеральное введение синтетических эстрогенов позволит уменьшить влияние на печеночный синтез факторов свертывания крови по сравнению с пероральными формами. Большинство публикаций, согласно обзору данных [25], показали более высокую приверженность к паренте-

ральным контрацептивам по сравнению с пероральными. При использовании вагинального кольца описано меньше побочных эффектов, чем при применении пластыря. Наиболее важным преимуществом парентеральных методов является постоянное выделение гормонов, что приводит к лучшему контролю цикла. Несмотря на лучшую приемлемость этих препаратов, применение как трансдермального пластыря, так и вагинального кольца не продемонстрировало значимых различий в риске тромбообразования по сравнению с КОК [25].

Кроме того, установлено, что независимо от пути введения комбинированные гормональные контрацептивы с ЭЭ могут вызывать инсулинорезистентность и создавать провоспалительную среду [26], что потребовало дальнейшего развития гормональной контрацепции.

Очередным этапом эволюции гормональной контрацепции стала разработка КОК, содержащих биоидентичные эстрогены. Первые попытки создать КОК с натуральным эстрогеном датируются второй половиной 1970-х гг. [27, 28], однако благодаря клиническим исследованиям уже к 1981 г. стало понятно, что «несмотря на задокументированные метаболические преимущества, гормональный контрацептив с натуральным эстрогеном нельзя признать клинически приемлемым для использования из-за высокой частоты межменструальных кровотечений» [29].

Повторный интерес к созданию КОК с натуральным эстрогеном возник в начале XXI в. И благодаря изменению режима применения с монофазного на динамический четырехфазный в 2009 г. был впервые зарегистрирован КОК, содержащий эстрадиола валерат (Э2В) и диеногест [30], а в 2011 г. — монофазный КОК, содержащий 17β-эстрадиол и номегестрола ацетат [31]. Применение биоидентичных эстрогенов в составе КОК, по данным клинических исследований, позволило снизить риск ВТЭ по сравнению с препаратами, содержащими комбинацию ЭЭ/левоноргестрел и приблизить этот риск к популяционному [32, 33]. Несмотря на эти достижения, проблема межменструальных кровяных выделе-

лений у пользователей КОК с натуральными эстрогенами так и осталась до конца не решенной.

Таким образом, эволюция комбинированных гормональных контрацептивов шла по пути снижения дозы ЭЭ, поиска оптимального гестагена, оптимального пути введения и дозирования препаратов и разработки контрацептивов, содержащих натуральные эстрогены, однако до настоящего времени «идеальный» гормональный контрацептив так и не был создан.

Новым этапом эволюции гормональных контрацептивов стала разработка Э4-содержащих КОК. Подобно ситуации с биоидентичным Э2, Э4 был предметом интенсивных исследований в течение почти 20 лет без обнадеживающих результатов, от которого отказались в середине 1980-х гг., поскольку фармацевтическая промышленность рассматривала его как слабый эстроген, не очень привлекательный для использования в гормональной контрацепции [34]. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что натуральный фетальный эстроген Э4 может представлять собой привлекательную альтернативу классическим эстрогенам с лучшим профилем безопасности в составе КОК [8, 35]. Благодаря минимальному влиянию на выработку факторов свертывания крови в печени предполагается, что риск ВТЭ у получающих Э4 в составе КОК также будет ниже, чем при применении препаратов, содержащих Э2 или ЭЭ [34].

Эти фармакологические свойства сделали Э4 подходящим кандидатом для контрацепции у женщин репродуктивного возраста или МГТ у женщин в постменопаузе. На основании первых доклинических и клинических данных исследовано несколько комбинаций доз Э4/дроспиренона и Э4/левоноргестрела и проведено сравнение с 20 мкг ЭЭ в сочетании с 3 мг дроспиренона на предмет их влияния на овуляцию и гемостатические биомаркеры [36]. Независимо от дозы Э4 5 мг, 10 или 20 мг и типа гестагена (левоноргестрел или дроспиренон) Э4-содержащие КОК эффективно блокировали овуляцию и вызывали лишь незначительное влияние на маркеры гемостаза [36].

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по выбору оптимальной дозы Э4 (FIESTA) для оценки характера кровотечения и контроля цикла при приеме Э4 в сочетании с дроспиреноном или левоноргестрелом показало, что комбинация 15 мг Э4 с 3 мг дроспиренона оказалась наиболее эффективной в отношении контроля кровотечения и цикла и вызывала наибольшую удовлетворенность у пользовательниц [37, 38].

Дальнейшие исследования по оценке системы гемостаза показали, что новый КОК, содержащий эстетрол, оказывает очень слабое влияние на свертывающую и фибринолитическую системы [39].

В рамках III фазы клинического исследования Female Response concerning Efficacy and safety of Estetrol/Drospirenone as Oral contraceptive in Multicentric study (FREEDOM) проведено два открытых односторонних исследования, одно из которых проведено в Европе и в России, другое в США и в Канаде, включившие в общей сложности 3725 женщин [40, 41]. Исследования подтвердили высокую контрацептивную эффективность, хороший профиль кровотечений и контроль цикла, а также продемонстрировали высокий уровень удовлетворенности пациенток данным контрацептивом.

В сравнительном исследовании комбинация Э4/дроспиренон оказывала минимальное влияние на параметры липидов; наибольшее влияние наблюдалось на уровень триглицеридов (+24,0%), однако этот эффект был меньшим по сравнению с КОК, содержащими ЭЭ/левоноргестрел (+28,0%) и ЭЭ/дроспиренон (+65,5%). Также было установлено, что КОК с Э4 и дроспиреноном не влиял на углеводный обмен [42].

Краткосрочные исследования по влиянию Э4-содержащих КОК показали значительно меньшее влияние на параметры коагуляции. КОК, содержащие Э4 в дозе 5 и 10 мг в комбинации с 3 мг дроспиренона, показали меньшее влияние на свертывающую систему крови по сравнению с комбинацией ЭЭ/дроспиренон. Обе комбинации Э4 снижали уровень D-димера, не влияя

на антиромбин, активность протеина S или резистентность к активированному протеину C. Авторы констатировали, что комбинация Э4/дроспиренон имели значительно более низкое эстрогенное влияние на параметры гемостаза, чем комбинация ЭЭ/дроспиренон [43]. В другом сравнительном исследовании установлено, что 6 месяцев применения КОК, содержащего 15 мг Э4+3 мг дроспиренона, вызывали аналогичные или меньшие изменения прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических параметров, чем комбинация ЭЭ/левоноргестрел, тогда как разница с комбинацией ЭЭ/дроспиренон была более выраженной [39].

### Эволюция препаратов МГТ и эффекты Э4 в составе МГТ

Первый пероральный препарат для лечения менопаузальных расстройств Премарин был зарегистрирован в США в 1942 г. Премарин относится к конъюгированным эквинным [лошадиным] эстрогенам (КЭЭ) и представляет собой смесь эстрогенов и их эфиров, преимущественно Э1, Э1-сульфата и эквилаина сульфата, полученных из мочи жеребых кобыл (Premarin – *pregnant mare urine*, англ., моча жеребых кобыл). [44]. На протяжении многих десятилетий КЭЭ оставались основным компонентом МГТ. Накопленный опыт показал, что применение КЭЭ в составе МГТ может быть связано с 4-кратным увеличением риска РМЖ [45], 2-кратным повышенным риском ВТЭ и острого инфаркта миокарда [46] и статистически значимым повышением риска инсульта [47] по сравнению с пероральным Э2. Начиная с 1990-х гг. в составе МГТ стал широко применяться Э2 в виде гемигидрата (в трансдермальной и пероральной форме) или Э2В (в пероральной форме). Трансдермальный путь введения эстрогенов более благоприятный, чем пероральный, в отношении риска тромбозов, гипертриглицеридемии и заболеваний гепатобилиарной системы [48], однако пероральный путь имеет преимущества перед трансдермальным в снижении риска диабета 2 типа [49], при дислипидемии, обусловленной снижением уров-

ния липопротеидов высокой плотности и повышением содержания липопротеидов низкой плотности [50], а также ассоциируется с меньшим кальцинозом коронарных артерий [51].

Э3 применяется в основном в вагинальной форме при явлениях урогенитальной атрофии. Пероральный путь введения Э3 не нашел широкого применения в МГТ, несмотря на способность купировать вазомоторные симптомы, т.к. он не оказывал положительного влияния на липиды плазмы и плотность костной ткани [52].

До середины 1970-х гг. эстрогены в составе МГТ применялись как монотерапия даже в отношении женщин с сохраненной маткой, однако в 1975 г. два исследования выявили многократно повышенные риски рака эндометрия у этих женщин [53, 54]. Применение гестагенов в составе МГТ позволило минимизировать или даже снизить риск рака эндометрия по сравнению с плацебо [55], однако, как и в случае с КОК, гестагены ранних поколений, в частности норэтистерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат и левоноргестрел, оказывали неблагоприятные метаболические эффекты и значимо повышали риск РМЖ [56, 57]. Аналогично эффектам в составе КОК, применение дроспиренона в качестве гестагенного компонента МГТ продемонстрировало более благоприятное влияние на липидный и углеводный обмены, артериальное давление, а также способствовало уменьшению висцеральной жировой ткани [58] с наименьшими побочными эффектами по сравнению с другими гестагенами [59].

Первое исследование по оценке фармакокинетических характеристик Э4 в составе МГТ у женщин в постменопаузе опубликовано в 2008 г. [7]. Четыре однократные дозы (0,1, 1, 10 и 100 мг Э4) были оценены в группах по 8 пациенток в каждой, 6 из которых получали Э4, две плацебо. Результаты подтвердили потенциальную приемлемость Э4 как эстрогенного компонента МГТ.

В открытом сравнительном исследовании у 49 пациенток в постменопаузе эффект доз Э4 2, 10, 20 и 40 мг сравнивались с эффектами 2 мг Э2В. Э4 в диапазоне дозировок от 2 до 40 мг в

сутки улучшал вагинальные цитологические показатели и вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе. Пролiferация эндометрия происходила при дозе 10 мг. Нежелательных явлений зафиксировано не было [60].

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании E4Relief у 257 женщин в постменопаузе в возрасте 40–65 лет (32 из них были после гистерэктомии) с менопаузальными симптомами оценивалась клиническая эффективность доз Э4 2,5, 5, 10 и 15 мг. У участниц исследования было  $\geq 7$  умеренных или тяжелых «приливов» в день или 50 и более умеренных или тяжелых «приливов» в неделю. Женщины получали 2,5, 5, 10 или 15 мг Э4 или плацебо перорально 1 раз в день на протяжении 12 недель. Эффективность терапии оценивали по частоте и тяжести «приливов». Также оценивались толщина эндометрия и профиль кровотечения. Частота умеренных или тяжелых «приливов» снижалась на фоне терапии Э4 в любой дозе. Изменение частоты «приливов» было статистически более значимым на фоне 15 мг Э4 по сравнению с плацебо на 4-й (-66% против -49%;  $p=0,032$ ) и на 12-й неделях (-82% против -65%,  $p=0,022$ ). Снижение тяжести «приливов» было более значимым на фоне 15 мг препарата по сравнению с плацебо на 4-й (-0,59 против -0,33,  $p=0,049$ ) и на 12-й неделях (-1,04 против -0,66,  $p=0,049$ ), при этом различия между плацебо и другими дозами Э4 не достигали статистической значимости. У женщин с сохраненной маткой толщина эндометрия увеличивалась во время терапии и нормализовывалась после лечения прогестином по завершении исследования. Случаев гиперплазии эндометрия не выявлено. Таким образом, доза Э4 15 мг минимально эффективна для лечения вазомоторных симптомов в постменопаузе. Препарат продемонстрировал хороший профиль приемлемости и безопасности [61].

В том же исследовании изменения по сравнению с исходным уровнем факторов свертывания крови, биомаркеров гемостаза и нормализованного отношения чувствительности к активированному протеину С на основе

эндогенного тромбинового потенциала оценивались у 257 женщин в постменопаузе, получавших 2,5; 5; 10; или 15 мг Э4, или плацебо 1 раз в день в течение 12 недель. На фоне применения Э4 у женщин в постменопаузе маркеры гемостаза, включая фибриноген, протромбин, фрагмент протромбина 1+2, D-димер, активность фактора VIII, протеин С, антипротромбин и ингибитор пути тканевого фактора, не показали значительных изменений по сравнению с исходным уровнем. Небольшое статистически, но не клинически значимое уменьшение свободного протеина S (5,9%) наблюдалось при высшей дозе Э4. Относительные изменения по сравнению с исходным уровнем нормализованного отношения чувствительности к активированному протеину С на основе эндогенного тромбинового потенциала составили -27,6% ( $n=34$ ) для плацебо и -12,3% ( $n=39$ ), 14,0% ( $n=35$ ), 11,1% ( $n=32$ ) и 40,0% ( $n=32$ ) для 2,5, 5, 10 и 15 мг Э4 соответственно. Данные изменения были сопоставимыми с увеличением эндогенного тромбинового потенциала на 30%, наблюдаемым у более молодых женщин, получавших 15 мг Э4 в комбинации с дроспиреноном, но резко контрастировали с увеличением этого показателя при приеме КОК, содержащих ЭЭ/дроспиренон (219%) и ЭЭ/левоноргестрел (165%). Авторы пришли к следующему выводу: наблюдаемые изменения при приеме Э4 как монотерапии либо в комбинации с дроспиреноном у женщин среднего возраста и молодых пациенток на фоне применения исследованных препаратов МГТ и КОК можно рассматривать как клинически несущественные [62].

## Заключение

Накопленный в течение многих десятилетий опыт применения гормональных контрацептивов и МГТ привел к изменению концепции применения этих препаратов. Если в XX в. гормональные контрацептивы применялись только для контрацепции, то в XXI в. еще и из-за неконтрацептивных свойств, таких как регуляция менструального цикла, уменьшение дисменореи и обильных мен-

струальных кровотечений, лечение акне и гирсутизма легкой и средней степеней тяжести, а также снижение проявлений предменструального синдрома, что позволяет значительно улучшить качество жизни. В свою очередь препараты МГТ в XX в. применялись в основном для купирования вазомоторных симптомов, в настоящее время еще и для профилактики остеопороза, остеоартрита, лечения урогенитальных расстройств, ассоциированных с менопаузой,

метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа и атеросклероз, а также эстетических эффектов на кожу и волосы. Расширение применения эстроген-гестагенных препаратов диктует новые требования по переносимости и безопасности такой терапии. Проведенные исследования показали, что Э4 является перспективным эстрогеном для разработки как гормональных контрацептивов, так и препаратов МГТ с лучшим профилем безопасности и соотношении-

ем пользы и рисков по сравнению с Э2, Э2В и ЭЭ. Благодаря уникальным фармакокинетическим характеристикам, минимальному воздействию на систему гемостаза и молочные железы применение Э4 открывает новый этап эволюции гормональной контрацепции и препаратов МГТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Holinka C.F., Diczfalusy E., Coelingh Bennink H.J.T.C. Estetrol: A unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;110:138–43. Doi: 10.1016/j.jsmb.2008.03.027.
- Zuccani G., Lisboa B.P., Simonitsch E., et al. Isolation of 15- $\alpha$ -hydroxy-oestriol from pregnancy urine and from the urine of newborn infants. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1967;56(3):413–23. Doi: 10.1530/acta.0.0560413.
- Visser M., Coelingh Bennink H.J. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114(1–2):85–9. Doi: 10.1016/j.jsmb.2008.12.013.
- Benagiano G., Mancuso S., Mancuso F.P., et al. Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foeto-placental unit. 3. Dehydrogenation and reduction products formed by previsible fetuses with androstenedione and testosterone. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1968;57(2):187–207. Doi: 10.1530/acta.0.0570187.
- Coelingh Bennink F., Holinka C.F., Visser M., et al. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric.* 2008;11(Suppl 1):69–72. Doi: 10.1080/13697130802056321.
- Bkitchshvili E., Nisolle M., Munaut C., et al. Estetrol attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol.* 2014;261:298–307. Doi: 10.1016/j.expneurol.2014.07.015.
- Visser M., Holinka C.F., Coelingh Bennink H.J. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(Suppl 1):31–40. Doi: 10.1080/13697130802056511.
- Coelingh Bennink H.J., Holinka C.F., Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric.* 2008;11(Suppl 1):47–58. Doi: 10.1080/13697130802073425.
- Coelingh Bennink H.J.T., Verhoeven C., Zimmerman Y., et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2017;20(3):285–89. Doi: 10.1080/13697137.2017.1291608.
- Hammond G.L., Hogeveen K.N., Visser M., et al. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric.* 2008;11(Suppl 1):41–6. Doi: 10.1080/13697130701851814.
- Visser M., Foidart J.M., Coelingh Bennink H.J. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric.* 2008;11(Suppl 1):64–8. Doi: 10.1080/13697130802050340.
- Abot A., Fontaine C., Buscato M., et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor  $\alpha$  modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med.* 2014;6(10):1328–46. Doi: 10.15252/emmm.201404112.
- Gérard C., Mestdagt M., Tskitishvili E., et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget.* 2015;6(19):17621–36. Doi: 10.18632/oncotarget.4184.
- Coelingh Bennink H.J.T., Singer C., Simoncini T., et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric.* 2008;11(suppl 1):29. Doi: 10.1080/13697130802040325.
- Singer C.F., Bennink H.J., Natter C., et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35(11):2447–51. Doi: 10.1093/carcin/bgu144.
- Schmidt M., Lenhard H., Hoenig A., et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1833–42. Doi: 10.1007/s00432-020-03472-8.
- Gérard C., Arnal J.F., Jost M., et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(2):121–37. Doi: 10.1080/17512433.2022.2054413.
- Nath A., Sitruk-Ware R. Pharmacology and clinical applications of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric.* 2009;12(3):188–205. Doi: 10.1080/13697130802657896.
- Bao Y., Bertoia M.L., Ikenari E.B., et al. Origin, Methods, and Evolution of the Three Nurses' Health Studies. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1573–81. Doi: 10.2105/AJPH.2016.303338.
- Li J., Panucci G., Moeny D., et al. Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives: A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1482–88. Doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4251.
- Bateson D., Butcher B.E., Donovan C., et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: a systematic review and meta-analysis. *Aust Fam Physician.* 2016;45(1):59–64.
- Reid R., Leyland N., Wolfman W., et al; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: No. 252, December 2010. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;112(3):252–56.
- Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;141(3):287–94. Doi: 10.1002/ijgo.12455.
- Morimont L., Haguet H., Dogné J.M., et al. Combined Oral Contraceptives and Venous

- Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. Doi: 10.3389/fendo.2021.769187.
25. Vercammen L., Vermoesen C., Cammu H. Advantages and disadvantages of the parental combined estrogen-progestagens for contraception. *Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2016;72(18):1048–52. Doi: 10.2143/TVG.72.18.2002186.
  26. Pitönen T., Puurunen J., Hedberg P., et al. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3046–56. Doi: 10.1093/humrep/des225.
  27. Astedt B., Svanberg L., Jeppsson S., et al. The natural oestrogenic hormone oestradiol as a new component of combined oral contraceptives. *Br Med J*. 1977;1(6056):269. Doi: 10.1136/bmj.1.6056.269.
  28. Astedt B., Jeppsson S., Liedholm P., et al. Clinical trial of a new oral contraceptive pill containing the natural oestrogen 17 beta-oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(9):732–36. Doi: 10.1111/j.1471-0528.1979.tb11276.x.
  29. Serup J., Bostofte E., Larsen S., Westergaard J. Effectivity and acceptability of oral contraceptives containing natural and artificial estrogens in combination with a gestagen. A controlled double-blind investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1981;60(2):203–6.
  30. Mansour D. Qlaira: a 'natural' change of direction. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(3):139–42. Doi: 10.1783/147118909788707878.
  31. Chabbert-Buffet N., Chassard D., Ochsenbein E., et al. Inhibition of ovulation by NOMAC/E2, a novel monophasic oral contraceptive combining nomegestrol acetate and 17β-oestradiol: a double-blind, randomised, dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(2):76–84. Doi:10.3109/13625187.2011.554923.
  32. Jensen J., Bitzer J., Serrani M. Comparison of the Pharmacologic and Clinical Profiles of New Combined Oral Contraceptives Containing Estradiol. *Open Access J Contraception*. 2013;4:39–50. Doi: 10.2147/OAJC.S50693.
  33. Reed S., Heinemann K. Prospective Controlled Cohort Study on the Safety of a Monophasic Oral Contraceptive Containing Nomegestrol Acetate (2.5mg) and 17β-Estradiol (1.5mg) (PRO-E2). *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021; 26(6):439–46. Doi: 10.1080/13625187.2021.1987410.
  34. Duijkers I.J., Klipping C., Zimmerman Y., et al. Inhibition of ovulation by administration of estrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):476–89. Doi: 10.3109/13625187.2015.1074675.
  35. Valra M.C., Noirit-Esclassan E., Dupuis M., et al. Effect of estrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:132–39. Doi: 10.1016/j.mce.2018.06.010.
  36. Mawet M., Maillard C., Klipping C., et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):463–75. Doi: 10.3109/13625187.2015.1068934.
  37. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., et al. Bleeding pattern and cycle control with estrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366–73. Doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.015.
  38. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., et al. Estrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260–67. Doi: 10.1080/13625187.2017.1336532.
  39. Douxfils J., Klipping C., Duijkers I., et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396–402. Doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
  40. Gemzell-Danielsson K., Apter D., Žatik J., et al. Estrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63–71. Doi: 10.1111/1471-0528.16840.
  41. Creinin M.D., Westhoff C.L., Bouchard C., et al. Estrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021; 104(3):222–28. Doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.002.
  42. Klipping C., Duijkers I., Mawet M., et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213–21. Doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001.
  43. Kluff C., Zimmerman Y., Mawet M., et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017; 95(2):140–47. Doi: 10.1016/j.contraception.2016.08.018.
  44. Kohn G.E., Rodriguez K.M., Hotaling J., et al. The History of Estrogen Therapy. *Sex Med Rev*. 2019;7(3):416–21. Doi: 10.1016/j.sxmr.2019.03.006.
  45. Brusselsaers N., Tamimi R.M., Konings P., et al. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1771–76. Doi:10.1093/annonc/mdy212.
  46. Smith N.L., Blondon M., Wiggins K.L., et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):25–31. Doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11074. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2014;174(9):1523.
  47. Carrasquilla G.D., Frumento P., Berglund A., et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med*. 2017;14(11):e1002445. Doi:10.1371/journal.pmed.1002445.
  48. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. Doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
  49. de Lauzon-Guilain B., Fournier A., Fabre A., et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52(10):2092–100. Doi: 10.1007/s00125-009-1456-y.
  50. Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020;135:82–8. Doi: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007.
  51. El Khoudary S.R., Zhao Q., Venugopal V., et al. Effects of Hormone Therapy on Heart Fat and Coronary Artery Calcification Progression: Secondary Analysis From the KEEPS Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012763. Doi: 10.1161/JAHA.119.012763.
  52. Takahashi K., Manabe A., Okada M., et al. Efficacy and safety of oral estrol for managing postmenopausal symptoms. *Maturitas*. 2000;34(2):169–77. Doi: 10.1016/s0378-5122(99)00108-5.
  53. Ziel H.K., Finkle W.D. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1975;293(23):1167–70. Doi: 10.1056/NEJM197512042932303.
  54. Smith D.C., Prentice R., Thompson D.J., Herrmann W.L. Association of exogenous

estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1975;293(23):1164–67. Doi: 10.1056/NEJM197512042932302.

55. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Sarto G.E., et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(3):djv350. Doi: 10.1093/jnci/djv350.

56. Jiang Y., Tian W. The effects of progestin on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):219. Doi: 10.1186/s12944-017-0612-5.

57. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):103–11. Doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.

58. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr).* 2014;36(1):265–74. Doi: 10.1007/s11357-013-9554-7.

59. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric.* 2016;19(4):349–56. Doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.

60. Coelingh Bennink HJ, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Maturitas.* 2016;91:93–100. Doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.017.

61. Gaspard U., Taziaux M., Mawet M., et al. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause.* 2020;27(8):848–57. Doi: 10.1097/GME.0000000000001561.

62. Douxfils J., Lobo R.A., Taziaux M., et al. Estetrol (E4) is a unique native estrogen that does not modify coagulation markers in postmenopausal women and maintains sensitivity to activated protein C (APC). *Maturitas.* 2021;152:69.

Поступила / Received: 28.04.2022

Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

**Автор для связи:** Сергей Сергеевич Апетов, к.м.н., врач-эндокринолог, акушер-гинеколог, ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия; apetov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

**Corresponding author:** Sergey S. Apetov, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Obstetrician-Gynecologist, Endocrine Health Center, Chelyabinsk, Russia; apetov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!  
Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год: **1 200** рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону: 8(495) 786-25-41 и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

## МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© А.И. Листратов, О.Д. Остроумова, С.Н. Литвинова, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.30-36>

## Лекарственно-индуцированная мочекаменная болезнь

А.И. Листратов<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, С.Н. Литвинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Drug-induced kidney stone disease

A.I. Listratov<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, S.N. Litvinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Мочекаменная болезнь (МКБ) считается значимой проблемой в клинической практике. Частота камнеобразования в популяции неуклонно возрастает, а доказательств эффективности лекарственной терапии в профилактике данной нозологии на данный момент не получено. Кроме того, МКБ – одна из ведущих причин обращения в стационары, что связано с чрезвычайно выраженным болевым синдромом. В связи с этим особое внимание следует обращать на модифицируемые этиологические факторы данного заболевания. Одним из таких факторов являются лекарственные средства (ЛС), в таком случае применяется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) МКБ. Препараты приводят к МКБ путем двух основных механизмов: кристаллизации в моче и влияния на метаболизм. К основным препаратам – индукторам данного заболевания, которые кристаллизуются в моче, относятся противовирусные, антибактериальные препараты и триамтерен. Такие ЛС, как противосудорожные препараты, добавки кальция и витамина D, а также витамин С, приводят к литогенезу, влияя на метаболические процессы. Основой лечения служат отмена препарата-индуктора, увеличение потребления жидкости и модификация диеты. Те же меры, а также коррекция модифицируемых факторов риска необходимы для профилактики. Уникальность проведенной работы в том, что был проведен комплексный анализ проблемы ЛИ МКБ, создана единая таблица, включившая распространенность данного нарушения на фоне приема различных ЛС, механизм литогенеза и уровни доказательности по каждому препарату. Кроме того, настоящую статью отличает сочетание анализа фармакологического и клинического аспектов проблемы ЛИ МКБ.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, лекарственно-индуцированная мочекаменная болезнь, лекарственные средства, литогенез, антиретровирусная терапия

**Для цитирования:** Листратов А.И., Остроумова О.Д., Литвинова С.Н. Лекарственно-индуцированная мочекаменная болезнь. Фарматека. 2022;29(6):30–36. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.30-36

Kidney stone disease (KSD) is a significant problem in clinical practice. The frequency of stone formation in the population is steadily increasing, and there is currently no evidence of the effectiveness of drug therapy in the prevention of this nosology. In addition, KSD is one of the leading reasons for hospital visits, which is associated with an extremely pronounced pain syndrome. In this regard, special attention should be paid to the modifiable etiological factors of this disease. One of these factors is drugs, in this case, the term «drug-induced» (DI) KSD is used. The drugs lead to KSD through two main mechanisms: crystallization in the urine and the effect on metabolism. The main culprit medications of this disease, include antiviral, antibacterial drugs and triamterene which crystallize in the urine. Medicines such as antiepileptic drugs, calcium and vitamin D supplements, and vitamin C lead to lithogenesis, affecting metabolic processes. The mainstay of treatment is the withdrawal of the culprit medication, an increase in fluid intake and modification of the diet. The same measures, as well as the correction of modifiable risk factors, are necessary for prevention. The uniqueness of the work carried out is that a comprehensive analysis of the DI KSD problem was carried out, a single table was created that includes the prevalence of this disorder against the background of taking various drugs, the mechanism of lithogenesis and the levels of evidence for each drug. In addition, this article is distinguished by a combination of analysis of the pharmacological and clinical aspects of the DI KSD problem.

**Keywords:** kidney stone disease, drug-induced kidney stone disease, drugs, lithogenesis, antiretroviral therapy

**For citations:** Listratov A.I., Ostroumova O.D., Litvinova S.N. Drug-induced kidney stone disease. Farmateka. 2022;29(6):30–36. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.30-36

### Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) – это хроническое системное заболевание, следствие метаболических нарушений и/или влияния факторов внешней среды, проявляющееся образованием камней в верхних мочевых путях [1].

МКБ является наиболее частой патологией мочевыводящих путей, хорошо известной с самых древних времен: первые описания данного заболевания встречаются за 4000 лет до н.э. [2]. Частота МКБ в развитых странах неуклонно возрастает – от 3,8% в 1970-х гг.

до 8,8% в первом десятилетии XXI в. [3]. Более того, в регионах с жарким климатом частота данного заболевания достигает 20% [4]. Увеличение частоты камнеобразования в популяции связано с изменением образа жизни – снижением физической активности, характера



питания, растущей частотой ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), а также с глобальным потеплением [5]. МКБ – рецидивирующее заболевание: в течение 5 лет у 50% пациентов происходит рецидив заболевания [6].

МКБ по сути является системным нарушением наподобие метаболического синдрома, она ассоциирована с увеличением риска развития хронической болезни почек (ХБП), в т.ч. терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, а также СД2 [7, 8]. Кроме того, МКБ ассоциирована с остеопорозом и увеличением частоты переломов. Подчеркивает клиническую значимость данного заболевания и тот факт, что почечная колика из-за камнеобразования остается одной из самых частых причин обращения в стационар неотложной помощи [8].

Также необходимо отметить, что в настоящее время отсутствует лекарственная терапия, способная продемонстрировать свою эффективность в лечении и профилактике МКБ [7].

Все вышеуказанное говорит нам о важности профилактики камнеобразования и изучения его модифицируемых этиологических факторов. Одним из таких факторов, действие которого можно элиминировать, тем самым предотвратив развитие МКБ и ее последствия, являются лекарственные средства (ЛС) [9]. Если камнеобразование ассоциировано с приемом какого-либо ЛС, используется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) МКБ [10].

### Классификация МКБ

Существует несколько классификаций, они основаны на этиологии, составе, локализации, размере и рентгеноконтрастности камней [1].

- Классификация МКБ по этиологии (причине) камнеобразования:
  - Метаболические:
    - Кальция оксалат;
    - Кальция фосфат;
    - Мочевая кислота.
  - Инфекционные:
    - Магния-аммония фосфат;
    - Карбонат апатит;
    - Урат аммония.

- Генетически обусловленные:
  - Цистин;
  - Ксантин;
  - 2,8-Дигидроксиаденин.
- Вызванные приемом лекарственных препаратов:
  - Аллопуринол;
  - Цефтриаксон;
  - Хинолоны;
  - Триамтерен;
  - Индинавир и др. ЛС.
- Идиопатические:
- Классификация МКБ по химическому составу камня:
  - Кальция оксалат моногидрат;
  - Кальция оксалат дигидрат;
  - Мочевая кислота;
  - Дигидрат мочевой кислоты;
  - Урат аммония;
  - Карбонат апатит;
  - Кальция гидрогенфосфат;
  - Магния-аммония фосфат;
  - Цистин.
- Классификация МКБ по локализации камней
  - Камни верхней группы чашечек;
  - Камни средней группы чашечек;
  - Камни нижней группы чашечек;
  - Камни лоханки почки;
  - Камни верхней /средней / нижней трети мочеточника;
  - Камни мочевого пузыря.
- Классификация МКБ по размерам камней в почке:
  - Крупные камни – более 2 см в максимальном диаметре;
  - Средние камни – от 1 до 2 см в максимальном диаметре;
  - Мелкие камни – менее 1 см в максимальном диаметре.
- Классификация по рентгеноконтрастности камней:
  - Рентгеноконтрастные:
    - Кальция оксалат моногидрат;
    - Кальция оксалат дигидрат;
    - Кальция фосфат.
  - Слаборентгеноконтрастные:
    - Магния аммония фосфат;
    - Апатит;
    - Цистин.
  - Рентгеннеконтрастные:
    - Мочевая кислота;
    - Урат аммония;
    - Ксантин;
    - 2,8-Дигидроксиаденин;
    - Лекарственно-индуцированные камни.

- Стратификация МКБ по группе риска рецидива:

- Пациенты низкой группы риска – без факторов высокого риска;
- Пациенты высокой группы риска при наличии мочекаменной болезни и любого из нижеперечисленных факторов риска.

В свою очередь ЛИ МКБ делятся на две группы в зависимости от механизма, лежащего в основе камнеобразования [11]:

- Камни, содержащие препарат;
- «Метаболические» камни.

ЛИ МКБ является довольно распространенной нежелательной реакцией (НР) ряда различных ЛС. Группы препаратов и отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ МКБ, суммированы в *таблице* [9, 11–34].

### Распространенность

Согласно большинству оценок, ЛИ МКБ составляет 1–2% от всех случаев камнеобразования [11]. Однако истинная распространенность камнеобразования на фоне применения различных ЛС может быть недооцененной, т.к. ее диагностика связана с некоторыми трудностями. Большинство камней, содержащих препараты и их метаболиты, являются рентгеноконтрастными, хотя их можно выявлять при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [9]. Кроме того, определение конкретного ЛС как препарата-индуктора может быть затруднено ввиду того, что пациент может принимать одновременно несколько препаратов, способных приводить к камнеобразованию. Наконец, кристаллы, содержащие препарат, могут оставаться в почках в течение длительного времени после завершения терапии: так, описан случай нахождения кристаллов индинавира в почках спустя несколько лет после завершения терапии [35].

Однако существуют данные о распространенности ЛИ МКБ на фоне приема отдельных препаратов. Одной из ведущих и хорошо известных групп препаратов – индукторов данного заболевания являются противовирусные препараты, применяемые в лечении ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)-инфекции [11]: на фоне при-

Таблица ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ МКБ [9, 11–34]

ЛС	Частота (%)	Механизм (-ы)	Уровень доказательности
<b>Препараты, которые кристаллизуются в моче</b>			
<b>Антибактериальные препараты</b>			
<i>Сульфониламиды (&lt;1%)</i>			
Сульфадиазин	1,9–7,5	Кристаллизация препарата в моче	С
Сульфагуанидин	Нет данных		С
Сульфаметоксазол	Нет данных		С
Сульфазалазин	Нет данных		С
Сульфаметоксазол	Нет данных		С
<i>Аминопенициллины</i>			
Амоксициллин*	4,47	Кристаллизация препарата в моче	В
Ампициллин	Нет данных		С
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефтриаксон**	8,3	Кристаллизация препарата в моче, связывание с ионами Ca <sup>2+</sup>	В
<i>Хинолоны</i>			
Ципрофлоксацин	Нет данных	Кристаллизация препарата в моче	С
Норфлоксацин	Нет данных		С
Оксолиновая кислота	Нет данных		С
<i>Нитрофураны</i>			
Нитрофурантоин	Нет данных	Кристаллизация препарата в моче	С
<b>Противовирусные препараты</b>			
<i>Ингибиторы протеазы</i>			
Индинавир	7–40	Кристаллизация препарата в моче	В
Атазанавир	8,9		В
Дарунавир	7,8		С
Нелфинавир	Нет данных		С
Ритонавир	Нет данных		С
<i>Ингибиторы ДНК-полимеразы</i>			
Фоскарнет	Нет данных	Кристаллизация препарата в моче	С
<i>Аналоги нуклеозидов</i>			
Ацикловир	Нет данных	Кристаллизация препарата в моче	С
<i>Другие ЛС</i>			
Триамтерен	0,05–0,67	Кристаллизация препарата в моче	В
Феназопиридин	Нет данных		С
Магния силикат	Нет данных		С
Месалазин	Нет данных		С
<b>Препараты, которые приводят к МКБ путем влияния на метаболизм</b>			
<i>Противоэпилептические препараты</i>			
Топирамат	10,7–20	Приводят к алкалозу, снижению цитрата в моче, который является ингибитором образования кальциевых камней, к гиперкальциурии	С
Зонисамид	1,4		С
Примидон***	Нет данных		С
Фенитоин	Нет данных		ВГПТ
<i>Кортикостероиды</i>			
Дексаметазон**	83	Увеличение высвобождения Ca <sup>2+</sup> из костей, что приводит к гиперкальциурии	В
Кортизол	Нет данных		С
<i>Другие ЛС</i>			
Добавки Ca <sup>2+</sup> и витамина D	2,5	Вызывают гиперкальциемию, которая ведет к гиперкальциурии	А
Витамин С	Нет данных	Метаболизируется в оксалат, что может приводить к гипероксалурии; закислению мочи	А
Ацетазоламид	10	Приводит к алкалозу, к снижению цитрата в моче, который является ингибитором образования кальциевых камней, к гиперкальциурии	В
Фуросемид**	Нет данных	Гиперкальциурия; гипокалиемический метаболический алкалоз и увеличение выведения Cl <sup>-</sup> ; ВГПТ	С
Нафтидрофурил	Нет данных	Гипероксалурия	С
<b>Препараты с комбинированным механизмом камнеобразования</b>			
Аллопуринол	Нет данных	Кристаллизация препарата в моче; приводит к образованию пуриновых камней	С

Примечание. ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз; \* в дозах >8 мг/сут., \*\* в неонатологической практике, \*\*\* в случаях передозировки. Уровни доказательности [10]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, исследований по типу «случай–контроль», мета-анализов и(или) постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

ема ингибитора протеазы атазанавира частота ЛИ МКБ оценивается в 8,9%, при применении индинавира частота камнеобразования может достигать 40% [36]. Другой значимой группой ЛС являются антибактериальные препараты: в педиатрической практике на фоне приема цефтриаксона частота ЛИ МКБ составляет 8,3% [37].

Другой группой ЛС, приводящих к камнеобразованию, являются те, которые влияют на метаболические процессы в почках. Так, на фоне приема ацетазоламида распространенность ЛИ МКБ составляет 10% [37]. Частоту камнеобразования на фоне таких широко используемых средств, как добавки витамина D/кальция, оценить затруднительно, однако, согласно результатам крупных исследований, при применении данных средств риск МКБ увеличивается на 17% [30].

### Патофизиологические механизмы

Патофизиологические процессы, которые лежат в основе камнеобразования, сложные и до конца не изученные [38]. В общем в основе образования мочевых камней лежит несколько процессов: нахождение определенных веществ в моче в повышенной концентрации, что приводит к их осаждению; дисбаланс между факторами, провоцирующими и ингибирующими преципитацию. Например, к образованию кальциевых камней, которые составляют около 80% всех камней, приводят такие факторы, как гиперкальциурия, гиперурикозурия, гипероксалурия и гипоцитратурия [7]. Кроме того, в процессах литогенеза играют роль нарушения уротелия, которые предрасполагают к образованию и последующему росту откладываемых депозитов [39]. Первые два упомянутых процесса и лежат в основе камнеобразования, индуцированного приемом ЛС, следовательно, ЛИ почечные камни делятся на два типа [11]:

1. Камни, состоящие из препарата. В таком случае ЛС и/или его метаболиты – единственный компонент камня либо одна из его составных частей.

Это происходит в связи с осаждением препарата/его метаболитов в почках. Для того чтобы в почках произо-

шла кристаллизация препарата, необходимо несколько факторов. К ним относятся длительная терапия, в т.ч. в высоких дозировках препаратом, который выводится почками. Назначенные ЛС и его метаболиты должны быть плохо растворимыми в воде, соответственно, и в моче. Кроме того, необходимо наличие существовавших со стороны пациента факторов риска (см. раздел «Факторы риска»). Данный механизм камнеобразования характерен для противовирусных, антибактериальных препаратов, триамтерена [11]. Здесь необходимо отметить, что литогенный препарат может влиять на исходно существующие камни, тем самым формируя их смешанный состав. Это требует точного морфологического исследования камня с последовательным анализом его ядра и окружающих слоев [40].

2. Метаболически индуцированные камни. В данном случае препарат индуцирует образование камня путем своего влияния на различные метаболические процессы, влияя на обмен кальция, фосфатов, оксалатов, мочевой кислоты или пуринов, а также на pH мочи [41]. Таков механизм действия ингибиторов карбоангидразы, таких как ацетазолamid, и противоэпилептических препаратов, таких как топирамат [9]. Данные препараты приводят к гипоцитратурии, увеличению pH мочи и гиперкальциурии. Цитрат-анион в моче является эндогенным ингибитором литогенеза, приводя к образованию цитрата кальция, более растворимого, чем оксалат и фосфат кальция [42]. В свою очередь увеличение pH мочи >6,7 служит фактором риска для кальциево-фосфатных камней, что связано с увеличением концентрации гидрофосфат-аниона, который в итоге связывается с  $Ca^{2+}$  в форме гидроксиапатита [42]. Здесь необходимо отметить, что в данном случае ЛИ камни не содержат в своем составе непосредственно препарат, являясь схожими по составу с теми камнями, которые не связаны с назначением ЛС. Следовательно, дифференциальный диагноз ЛИ МКБ в данном случае довольно обширен и требует тщательной оценки [36, 43]. Для установления причинно-следственной связи между

назначением препарата и развитием либо ухудшением МКБ возможно воспользоваться сбором фармакологического анамнеза по специальной схеме [44].

### Факторы риска

Факторы риска ЛИ МКБ подразделяют на факторы риска, связанные с пациентом и с лекарственной терапией [45].

**Факторы риска, связанные с пациентом.** Среди таковых необходимо упомянуть МКБ в анамнезе и отягощенный по данному заболеванию семейный анамнез; различные заболевания и аномалии развития мочевыводящих путей, такие как мальформации, гиперплазия предстательной железы, а также сниженный объем мочеиспускания за сутки. Также к факторам риска относят сдвиг pH мочи как в кислую, так и в щелочную сторону, неоднократные рецидивы инфекций мочевыводящих путей, метаболические нарушения, предрасполагающие к литогенезу, такие как гиперкальциурия, гипероксалурия.

Для некоторых препаратов – индукторов МКБ фактором риска является возраст пациента: нефролитиаз на фоне терапии цефтриаксоном, дексаметазоном и фуросемидом наблюдался лишь в неонатологической практике [16, 29, 33]. Низкая масса тела служит фактором риска индинавир-индуцированной МКБ [46]. Для МКБ, индуцированной амоксициллином, фактором риска является женский пол [13].

Также на риск развития ЛИ МКБ оказывают влияние факторы окружающей среды, такие как высокая температура воздуха, которая обуславливает обильное потоотделение [11].

**Факторы риска, связанные с лекарственной терапией.** К таковым относятся длительная терапия препаратом-индуктором, назначение его в высокой дозировке, а также сочетание данных факторов, что особенно характерно для антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции [47]. Кроме того, важную роль играют такие свойства ЛС, как низкая растворимость в воде тех препаратов и их метаболитов, которые выводятся почками. Важную роль играет фармакокинетика препарата:

например, фактором риска индинавир-индуцированной МКБ являются снижение функции почек, печеночная недостаточность, при которой большее значение будет иметь почечный клиренс препарата [46]. Также для литогенеза на фоне приема отдельных ЛС фактором риска служит короткий период полувыведения, обуславливающий колебания концентрации препарата в крови [9].

Фактором риска также является сопутствующая терапия теми препаратами, которые могут приводить к фармакокинетическим взаимодействиям, нарушая экскрецию литогенных веществ и препаратов-индукторов. Риск литогенеза также увеличивается при одновременном назначении нескольких препаратов-индукторов, что встречается, например, при терапии ВИЧ-инфекции: назначение антивирусных ЛС сочетается с терапией оппортунистических инфекций препаратами группы сульфаниламидов [47].

### **Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика**

Клиническая картина ЛИ МКБ не отличается от таковой при МКБ, связанной с другими причинами. Приступ почечной колики начинается внезапно, длится от 15 до 45 минут. Боль стойкая, подчас невыносимая, часто сопровождается тошнотой и рвотой. Вместе с продвижением камня по мочеточнику боль перемещается из боковой области в паховую. Могут присоединяться дизурические явления, иногда встречается макрогематурия. Когда камень перемещается в мочевой пузырь или уретру, боль стихает [8].

Иногда МКБ может проявляться тупой болью в пояснице, симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как диарея, а также изолированной макрогематурией, бессимптомной обструкцией мочевых путей с формированием почечной недостаточности.

МКБ также может быть случайной находкой при проведении инструментальных методов исследования брюшной полости [8]. В случае лекарственно-обусловленной этиологии нефролитиаз

также может быть бессимптомным — это характерно, например, для цефтриаксон-индуцированной МКБ [16].

**Диагностика.** Абсолютное большинство камней, содержащих препарат, рентгеноконтрастные, однако данный тип камней диагностируется с помощью УЗИ или компьютерной томографии (КТ) без контрастирования.

Для определения именно лекарственно-индуцированной характера МКБ необходимо определить причинно-следственную связь между назначением препарата-индуктора и развитием заболевания. Возникновение типичной почечной колики вскоре после назначения препарата, прием которого ассоциирован с развитием ЛИ МКБ, у пациента без МКБ в анамнезе, особенно в случае рецидивов, должно насторожить врача в отношении ЛИ МКБ [11]. Однако диагностика может быть затруднена в связи с тем, что пациент может принимать одновременно несколько потенциально литогенных препаратов. Кроме того, нефролитиаз может проявляться спустя несколько лет терапии препаратом-индуктором либо спустя несколько лет после его отмены [11].

Для идентификации камней, состоящих из препаратов или их метаболитов, необходим тщательный анализ химического состава камня с помощью методов распознавания его компонентов, таких как осмотр через микроскоп, дифракции рентгеновских лучей и масс-спектрометрии [40].

В случае, если выполняется биопсия почки, информативна инфракрасная микроскопия, при которой обнаруживаются кристаллы в канальцах или внутри клеток [11].

**Дифференциальная диагностика.** Образование камней — сложный многофакторный процесс, который включает как внутренние (пол, возраст, наследственность), так и внешние (регион проживания, диета, объем потребления воды) факторы [42]. Для дифференциальной диагностики ЛИ МКБ необходимо оценить не только вклад ЛС в процессе литогенеза, но и влияние данных факторов.

К основным факторам, приводящим к МКБ, относятся жаркий климат; диета с увеличенным потреблением

животных белков, соли и дефицитом волокон и щелочных продуктов питания; метаболические нарушения — гиперкальциурия, гипероксалурия, гипоцитратурия, гиперурикемия, гиперкальциемия различной этиологии; дегидратация и выделение перенасыщенной мочи; рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей; семейный анамнез МКБ; анатомические нарушения мочевыводящих путей; АГ и ожирение; воспалительные заболевания кишечника [7].

### **Лечение**

Основой лечения ЛИ МКБ служит отмена препарата-индуктора [11]. Чтобы произошло спонтанное отхождение камней, обычно небольшого размера и гладких, либо растворение кристаллов, возможно использование нескольких мер. К ним относятся увеличение потребления жидкости, коррекция диеты и изменение pH мочи.

Увеличение объема мочи, связанное с увеличением потребления жидкости, приводит к разбавлению литогенных веществ и снижению их концентрации [48]. Если это возможно в связи с сопутствующими заболеваниями, рекомендуется употребление жидкости в объеме 2,5–3,0 л/сут [48].

Низкосолевая диета снижает концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  в моче и частоту рецидивов МКБ [7]. Следовательно, для лиц, страдающих МКБ, рекомендуется прием <5,9 г соли/сут [49]. Также рекомендуется ограничение потребления животного белка до 0,8–1,0 г/кг веса/сут. Снижение кальция в рационе не связано со снижением риска МКБ, даже, наоборот, может его увеличивать. Следовательно, рекомендуется диета с нормальным содержанием кальция в количестве 1,0–1,2 г/сут [49]. Также рекомендуется диета, богатая овощами (кроме зеленых листьев, содержащих большое количество оксалатов) и фруктами, что ведет к снижению избыточных концентраций оксалата кальция и мочевой кислоты [50].

В случае обструкции камнем мочевыводящих путей с формированием острого почечного повреждения необходимы хирургические методы лечения, такие как уретральное стентирование, т.к. большинство ЛИ камней не

поддаются экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии [11].

### Профилактика

Меры профилактики ЛИ МКБ основаны на поддержании больших объемов мочеиспускания при терапии препаратами-индукторами, особенно в случаях длительного лечения. Необходимо тщательно подходить к назначению возможных препаратов-индукторов пациентам, имеющим факторы риска развития ЛИ МКБ, особенно в случае назначения нескольких потенциально литогенных ЛС [9]. Кроме того, для профилактики данной патологии возможна коррекция модифицируемых факторов риска ЛИ МКБ, связанных

с пациентом, таких как гиперплазия предстательной железы, инфекции мочевыводящих путей [11]. Методы коррекции диеты, перечисленные в разделе «Лечение», а также достаточный уровень физической активности также служат значимыми факторами профилактики ЛИ МКБ [48–50].

### Заключение

Таким образом, проблема ЛИ МКБ весьма актуальна в клинической практике. Препараты-индукторы приводят к литогенезу путем двух различных механизмов: кристаллизации в моче и влияния на различные метаболические процессы. Среди значимых препаратов —

индукторов ЛИ МКБ необходимо упомянуть антиретровирусные препараты, триамтерен, противосудорожные ЛС и витамины D и C. Важная роль в лечении и профилактике принадлежит потреблению больших объемов жидкости, модификации диеты. Осведомленность специалистов практического здравоохранения о проблеме литогенеза, обусловленного действием ЛС, считается важной составляющей в профилактике и лечении МКБ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. Минздрав России, Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Пересмотр 2020 г. [Clinical guidelines. Kidney stone disease. Health Ministry of Russia, Russian Society of Urology. Revision 2020. (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/7\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/7_1)
2. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(1):49–59. Doi: 10.1007/s00467-008-0960-5.
3. Scales C.D. Jr., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S.; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160–65. Doi: 10.1016/j.euro.2012.03.052.
4. Ramello A., Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol.* 2000;13 Suppl 3:45–50.
5. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12(2-3):e86–96.
6. Fink H.A., Wilt T.J., Eidman K.E., et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):535–43. Doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005.
7. Alelign T., Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol.* 2018;2018:3068365. Doi: 10.1155/2018/3068365.
8. Song L., Maalouf N.M. Nephrolithiasis. [Updated 2020 Mar 9]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279069/>
9. Dobrek Ł. Kidney stone disease with special regard to drug-induced kidney stones – a contemporary synopsis. *Wiad Lek.* 2020;73(9 cz. 2):2031–2039. Doi: 10.36740/WLek202009226.
10. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
11. Daudon M., Frochot V., Bazin D., Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78(2):163–201. Doi: 10.1007/s40265-017-0853-7.
12. Albala D.M., Prien E.L. Jr, Galal H.A. Urolithiasis as a hazard of sulfonamide therapy. *J Endourol.* 1994;8(6):401–3. Doi: 10.1089/end.1994.8.401.
13. Garnier A.S., Dellamaggiore J., Brilland B., et al. High Incidence of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy in Patients Receiving High Dose of Intravenous Amoxicillin. *J Clin Med.* 2020;9(7):2022. Doi: 10.3390/jcm9072022.
14. Christakos A., Bowen D.K., Doolin E.J., et al. Case report: Ampicillin-induced stone formation causing bilateral ureteral obstruction during pelvic surgery. *Urol Case Rep.* 2019;24:100851. Doi: 10.1016/j.eucr.2019.100851.
15. Avci Z., Kokterer A., Uras N., et al. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1069–72. Doi: 10.1136/adc.2003.044156.
16. Mohkam M., Karimi A., Gharib A., et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):690–4. Doi: 10.1007/s00467-006-0401-2.
17. Chopra N., Fine P.L., Price B., Atlas I. Bilateral hydronephrosis from ciprofloxacin induced crystalluria and stone formation. *J Urol.* 2000;164(2):438.
18. Olivera M.E., Allemanni D.A., Manzo R.H. Intrinsic dissolution rate and intestinal permeability of metallic complexes of norfloxacin and ciprofloxacin in relation to their formulation. *Acta Farm. Bonaerense.* 2000;19:185–191.
19. Daudon M., Reveilland R.J., Laurence C., Guenel J. Drug-induced oxalonic acid crystalluria and nephrolithiasis. *Clin Nephrol.* 1987;28(3):156.
20. Sältel E., Angel J.B., Futter N.G., et al. Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol.* 2000;164(6):1895–97.
21. de Lastours V., Ferrari Rafael De Silva E., Daudon M., et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1850–56. Doi: 10.1093/jac/dkt125.
22. Maurice-Estépe L., Daudon M., Katlama C., et al. Identification of crystals in kidneys of AIDS patients treated with foscarnet. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):392–400. Doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740154.
23. Jick H., Dinan B.J., Hunter J.R. Triamterene and renal stones. *J Urol.* 1982;127(2):224–5. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)53708-8.
24. Lee M.H., Lee Y.H., Hsu T.H., et al. Silica stone-development due to long time oral trisilicate intake. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(2):267–69. Doi:

- 10.3109/00365599309181263.
25. Hasan M.N., Tiselius H.G. Mesalamine: a rare constituent of urinary tract concretions. *Urolithiasis*. 2013;41(3):271–72. Doi: 10.1007/s00240-013-0553-z.
  26. Maalouf N.M., Langston J.P., Van Ness P.C., et al. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res*. 2011;39(4):303–7. Doi: 10.1007/s00240-010-0347-5.
  27. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Curr Med Res Opin*. 2007;23(8):1765–73. Doi: 10.1185/030079907X210499.
  28. Sigg T., Leikin J.B. Massive crystalluria in a patient taking primidone. *Ann Emerg Med*. 1999;33(6):726–27. Doi: 10.1016/s0196-0644(99)80022-5.
  29. Cranefield D.J., Odd D.E., Harding J.E., Teele R.L. High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexamethasone. *Pediatr Radiol*. 2004;34(2):138–42. Doi: 10.1007/s00247-003-1090-7.
  30. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669–683. Doi: 10.1056/NEJMoa055218.
  31. Traxer O., Huet B., Poindexter J., et al. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1):397–401. Doi: 10.1097/01.ju.0000076001.21606.53.
  32. Scozzafava A., Supuran C.T. Glaucoma and the applications of carbonic anhydrase inhibitors. *Subcell Biochem*. 2014;75:349–59. Doi: 10.1007/978-94-007-7359-2\_17.
  33. Gimpel C., Krause A., Franck P., et al. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int*. 2010;52(1):51–6. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02886.x.
  34. Kranen S., Keough D., Gordon R.B., Emmerson B.T. Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J Urol*. 1985;133(4):658–59. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)49133-6.
  35. Huynh J., Hever A., Tom T., Sim J.J. Indinavir-induced nephrolithiasis three and one-half years after cessation of indinavir therapy. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(2):571–73. Doi: 10.1007/s11255-010-9751-6.
  36. Daudon M., Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs*. 2004;64(3):245–75. Doi: 10.2165/00003495-200464030-00003.
  37. Asper R. Iatrogenic urinary calculi: detection and identification by X-ray diffraction. *Clin Chem*. 1986;24:767–8.
  38. Dawson C.H., Tomson C.R. Kidney stone disease: pathophysiology, investigation and medical treatment. *Clin Med (Lond)*. 2012;12(5):467–71. Doi: 10.7861/clinmedicine.12-5-467.
  39. Evan A.P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):831–41. Doi: 10.1007/s00467-009-1116-y.
  40. Cloutier J., Villa L., Traxer O., Daudon M. Kidney stone analysis: “Give me your stone, I will tell you who you are!”. *World J Urol*. 2015;33(2):157–69. Doi: 10.1007/s00345-014-1444-9.
  41. Rapado A., Traba M.L., Caycho C., Cifuentes-Delatte L. Drug-induced renal stones: incidence, clinical expression and stone analysis. *Contrib Nephrol*. 1987;58:25–9. Doi: 10.1159/000414481.
  42. Sakhaee K., Maalouf N.M., Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1847–60. Doi: 10.1210/jc.2011-3492.
  43. Barbas C., Garcia A., Saavedra L., Muros M. Urinary analysis of nephrolithiasis markers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;781(1-2):433–55. Doi: 10.1016/s1570-0232(02)00557-3.
  44. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;27(6):113–26. [Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateca*. 2020;27(6):113–26. (In Russ.)] Doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-26.
  45. Cohen-Solal F., Abdelmoula J., Hoarau M.P., et al. Urinary lithiasis of medical origin [in French]. *Therapie*. 2001;56(6):743–50.
  46. Nadler R.B., Rubenstein J.N., Eggen S.E., et al. The etiology of urolithiasis in HIV infected patients. *J Urol*. 2003;169(2):475–77. Doi: 10.1097/01.ju.0000046021.43205.d6.
  47. Izzedine H., Lescure F.X., Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clin Kidney J*. 2014;7(2):121–26. Doi: 10.1093/ckj/sfu008.
  48. Borghi L., Meschi T., Maggiore U., Prati B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev*. 2006;64(7 Pt 1):301–12. Doi: 10.1301/nr.2006.jul.301-312.
  49. Pearle M.S., Goldfarb D.S., Assimos D.G., et al.; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192(2):316–24. Doi: 10.1016/j.juro.2014.05.006.
  50. Meschi T., Maggiore U., Fiaccadori E., et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int*. 2004;66(6):2402–10. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x.

Поступила / Received: 13.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

**Автор для связи:** Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Corresponding author:** Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor at Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

#### ORCID / eLibrary SPIN:

А.Н. Листратов (Listratov A.I.), <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>

О.Д. Остроумова (Ostroumova O.D.), <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-658

С.Н. Литвинова (Litvinova S.N.), <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>

© А.И. Листратов, О.Д. Остроумова, А.Г. Комарова, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.37-46>

## Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной мочекаменной болезни. Часть 1

А.И. Листратов<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1, 2</sup>, А.Г. Комарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

## Drugs, the use of which is associated with the development of drug-induced kidney stone disease. Part 1

A.I. Listratov<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1-2</sup>, A.G. Komarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup> Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Мочекаменная болезнь (МКБ) является значимой патологией в клинической практике. К одной из важнейших причин камнеобразования относятся лекарственные средства (ЛС). Препараты приводят к лекарственно-индуцированной (ЛИ) МКБ путем кристаллизации в моче и влияния на различные метаболические процессы. Ранее одним из ведущих препаратов – индукторов камнеобразования считался триамтерен, но в настоящее время МКБ на фоне применения данного ЛС имеет лишь историческое значение. Сульфаниламиды были одними из первых ЛС, приводящих к литогенезу, не утративших своего значения и в настоящее время в связи с широким применением в лечении осложнений ВИЧ-инфекции, таких как токсоплазмоз. На сегодняшний день ведущую роль в качестве препаратов – индукторов МКБ играют противовирусные препараты, особенно используемые в терапии ВИЧ-инфекции. Наиболее часто к нефролитиазу приводит индинавир, несколько меньшая роль принадлежит атазанавиру и другим препаратам данной группы. Таким образом, ВИЧ-инфицированные пациенты могут принимать несколько препаратов – индукторов МКБ. Клинически ЛИ МКБ на фоне применения данных препаратов чаще всего манифестирует картиной типичной почечной колики. Также ЛС, которые кристаллизуются в моче, могут приводить к острому почечному повреждению. Для диагностики камней, содержащих препарат, возможно использовать ультразвуковое исследование и компьютерную томографию. Основа лечения – отмена препарата-индуктора, увеличение потребления жидкости, в некоторых случаях необходимо хирургическое лечение. Мерами профилактики служат прием дополнительных объемов жидкости, оценка кристаллурии в динамике. Уникальность данного обзора в следующем: данные о препаратах-индукторах были объединены из различных источников и структурированы согласно единому плану.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, лекарственные средства, лекарственно-индуцированная мочекаменная болезнь, нежелательные реакции, триамтерен, сульфаниламиды, противовирусная терапия, ВИЧ-инфекция

**Для цитирования:** Листратов А.И., Остроумова О.Д., Комарова А.Г. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной мочекаменной болезни. Часть 1. Фарматека. 2022;29(6):37–46. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.37-46

Kidney stone disease (KSD) is a significant pathology in clinical practice. One of the most important causes of stone formation are drugs. Drugs lead to drug-induced (DI) KSD by crystallization in the urine and influence on various metabolic processes. Previously, triamterene was considered one of the leading stone formation inducers, but at present, the KSD against the background of the use of this drug has only historical significance. Sulfonamides were among the first drugs that led to lithogenesis, and have not lost their importance even now due to their widespread use in the treatment of complications of HIV infection, such as toxoplasmosis. To date, antiviral drugs, especially those used in the treatment of HIV infection, play the leading role as inducers of KSD. Most often, indinavir leads to nephrolithiasis, atazanavir and other drugs from this group play a slightly smaller role. Thus, HIV-infected patients may take several drugs that induce KSD. Clinically, DI KSD against the background of the use of these drugs most often manifests itself as a picture of a typical renal colic. Also, drugs that crystallize in the urine can lead to acute kidney injury (AKI). For the diagnosis of stones containing the drug, it is possible to use ultrasound and CT. The basis of treatment is the abolition of the culprit medication, an increase in fluid intake, in some cases, surgical treatment is necessary. Prevention measures are the intake of additional volumes of fluid, the assessment of crystalluria in dynamics. The uniqueness of this review is that data on inducer drugs were combined from various sources and structured according to a single plan.

**Keywords:** kidney stone disease, drugs, drug-induced kidney stone disease, adverse drug reactions, triamterene, sulfonamides, antiviral therapy, HIV infection

**For citations:** Listratov A.I., Ostroumova O.D., Komarova A.G. Drugs, the use of which is associated with the development of drug-induced kidney stone disease. Part 1. Farmateka. 2022;29(6):37–46. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.37-46

## Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) – это хроническое системное заболевание, являющееся следствием метаболических нарушений и/или влияния факторов внешней среды, проявляющееся образованием камней в верхних мочевых путях [1]. МКБ является значимой проблемой в клинической практике, т.к. распространенность данного заболевания в популяции неуклонно возрастает, клиническая картина почечной колики чрезвычайно выражена, кроме того, процесс литогенеза ассоциирован с увеличением риска развития хронической болезни почек (ХБП), а также сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД2) [2]. В связи с этим в последнее время все больше внимания уделяется модифицируемым этиологическим факторам данного заболевания. К одним из них относятся лекарственные средства (ЛС), и в таком случае применяется термин «лекарственно-индуцированная» (ЛИ) МКБ [3]. ЛС приводят к нефролитиазу путем двух механизмов – кристаллизации препарата в моче и влияния на различные метаболические процессы [3]. К основным препаратам – индукторам МКБ, которые кристаллизуются в моче, относятся триамтерен, сульфаниламиды, противовирусные препараты, антибактериальные препараты [3]. Несколько меньшая роль принадлежит таким ЛС, как кремнийсодержащие препараты, метотрексат, гвайфенезин и эфедрин [3]. Путем влияния на метаболизм к литогенезу приводят добавки кальция, витаминов D и С, собственно ингибиторы карбоангидразы и противоспазмолитические препараты с такими свойствами, а также фуросемид. Аллопуринол приводит к МКБ путем смешанного механизма, как влияя на метаболические процессы, так и накапливаясь в моче [4]. В первой части статьи будут рассмотрены триамтерен, сульфаниламиды и противовирусные препараты.

## Лекарственные средства, приводящие к ЛИ МКБ путем кристаллизации в моче

**Триамтерен.** Калийсберегающий диуретик триамтерен является одним

из хорошо известных и давно изученных этиологических факторов МКБ [1]. В основном сообщения о нефролитиазе на фоне его применения активно появлялись в конце прошлого века. Несмотря на широкое использование начиная с 1961 г., лишь в 1979 г. В. Ettinger et al. [5] описали первый случай триамтерен-индуцированной МКБ у 52-летней женщины, принимавшей триамтерен в дозе 300 мг/сут в комбинации с гидрохлоротиазидом. До момента отмены у пациентки триамтерена произошло отхождение около 50 небольших камней желтогорчичного цвета [5].

**Распространенность.** Частота нефролитиаза, ассоциированного с приемом триамтерена, по оценкам крупных исследований, ранее проведенных в США и во Франции, составляла 0,4% [6, 7]. По другим данным, распространенность триамтерен-индуцированного нефролитиаза варьируется от 1 на 1500 до 1 на 2000 пациентов [8]. Кристаллы в моче присутствуют примерно у половины пациентов и здоровых добровольцев, принимавших триамтерен, через 2–4 часа после приема его внутрь [9]. Однако, несмотря на то что кристаллурия наблюдается у многих пациентов, принимавших данный препарат, лишь у некоторых из них развивались камни. Предполагается, что это связано с наличием индивидуальных предрасполагающих факторов (см. далее подраздел «Факторы риска») [10]. В настоящее время распространенность данной нежелательной реакции (НР) снижается, что связано с информированием специалистов о литогенном потенциале триамтерена и активным использованием других классов антигипертензивных препаратов [10].

**Механизм действия.** Кристаллизация препарата в моче, к которой предрасполагают выведение его преимущественно через почки и плохая растворимость. Согласно литературным данным, из 181 случая триамтерен-содержащих камней 36% состояли преимущественно либо полностью из данного ЛС, что было диагностировано с помощью инфракрасной спектроскопии [6]. Остальные камни содержали минимальное количество триамтере-

на и обычные компоненты камней, такие как оксалат кальция, мочевая кислота и белки. Похожие данные приводит M. Daudon et al. [7]. Согласно данным этого автора, лишь 25% камней, обнаруженных у 75 пациентов, состояли исключительно из триамтерена и небольшого количества белков. В остальных случаях триамтерен был одним из компонентов камня наряду с оксалатом или фосфатом кальция, и/или мочевой кислотой в различных пропорциях. Однако ядро камня состояло из данного ЛС в 72% случаев. Согласно данным хроматографии, «лекарственная» часть камней состояла из смеси триамтерена и его метаболитов, свободного гидрокситриамтерена или главным образом в виде сульфата [7, 11].

**Факторы риска.** Среди пациентов, у которых развивается кристаллурия на фоне приема триамтерена, лишь у небольшой части происходит образование камней. Это предполагает наличие факторов риска, увеличивающих вероятность развития данной НР. К таким факторам риска относятся МКБ в анамнезе, доза ЛС, снижение pH мочи [6, 7, 12].

У 181 пациента, описанного в исследовании В. Ettinger et al. [6], часто наблюдались оксалатные или уратные камни в анамнезе. Особенно часто наличие МКБ в анамнезе было отмечено в той подгруппе пациентов, у которых камни содержали лишь небольшое количество триамтерена по сравнению с теми больными, у которых камни состояли преимущественно из ЛС (35 и 19% соответственно). Другие авторы также подтверждают, что пациенты с МКБ в анамнезе были более предрасположены к формированию камней, состоящих из триамтерена [12].

Еще одним фактором служит высокая доза препарата. Использование триамтерена в дозах, не превышавших 100 мг/сут, редко ассоциировалось с литогенезом. Камни большей частью наблюдались при приеме высокой дозы триамтерена (150–200 мг/сут) [6, 7, 9].

Низкий (<6,0) pH мочи, который снижает тубулярную реабсорбцию триамтерена, также способствует триамтерен-ассоциированному литогенезу



[9]. Снижение частоты кристаллурии в щелочной моче, вероятнее всего, объясняется именно этим фактом, нежели незначительным увеличением растворимости триамтерена и его метаболитов в щелочной среде [13]. Необходимо заметить, что в литературе имеются данные, согласно которым закисление мочи приводит к формированию уратных кристаллов и камней. В результате триамтерен-содержащие камни, как уже упоминалось выше, часто также содержат и мочевую кислоту [6].

**Лечение** не отличается от такового при МКБ при действии других препаратов-индукторов [2]. Большая роль принадлежит методам профилактики.

**Профилактика.** Следует избегать назначения триамтерена пациентам с МКБ в анамнезе, особенно при наличии у них уратных камней, что предполагает наличие постоянного закисления мочи. В таком случае предпочтительно назначение других калийсберегающих диуретиков, например амилорида [14]. Следует избегать одновременного применения триамтерена и нестероидных противовоспалительных средств, а также тиазидных диуретиков [3].

Необходимо отметить, что триамтерен, традиционно упоминающийся в литературе среди препаратов – индукторов МКБ и активно изучавшийся в данном аспекте в прошлом, в настоящее время имеет ограниченное значение в качестве причины нефролитиаза и представляет в основном исторический интерес.

Следующая группа препаратов-индукторов (сульфаниламиды) схожа с триамтереном в плане давности изучения проблемы, но в отличие от него не потеряла актуальности в качестве индукторов МКБ и в настоящее время.

**Сульфаниламиды.** Сульфаниламиды первого поколения использовались в антибактериальной терапии в течение более чем 60 лет и были первыми ЛС, в отношении которых появились данные о ЛИ нефролитиазе [3]. Большинство случаев МКБ, индуцированной приемом сульфаниламидов, наблюдалось до 1980-х гг., затем появление других антибактериальных препаратов привело к снижению частоты осложнений терапии сульфаниламидами. Однако

в настоящее время вновь наблюдается увеличение частоты назначения сульфаниламидов, как следствие – индуцированной их приемом ЛИ МКБ. Это связано, в частности, с распространением оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией, для лечения которых используются сульфаниламиды [15]. Наиболее изученным препаратом данной группы в контексте ЛИ МКБ является сульфадиазин.

**Сульфадиазининдуцированная МКБ.** Сульфадиазин является последним представителем сульфаниламидов первого поколения. Он широко применяется в лечении токсоплазменного энцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов и у пациентов с трансплантацией органов, получавших длительную иммуносупрессивную терапию [16, 17]. Данный препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

**Распространенность.** Распространенность НР со стороны мочевыводящей системы на фоне применения сульфадиазина при приеме в высоких дозах для лечения токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией составляет 1,9–7,5% [15]; для сравнения: распространенность данной патологии в прошлые десятилетия составляла 1–4% [15]. Однако помимо СПИД-ассоциированного токсоплазмоза сульфадиазин в высоких дозах используется в лечении токсоплазмоза, связанного с другими заболеваниями, и также может приводить к литогенезу [18, 19].

**Механизм действия.** Механизмом камнеобразования служит кристаллизация препарата и его метаболитов в моче [3]. Прием сульфадиазина приводит к интратубулярной кристаллизации его плохо растворимого метаболита N-ацетилсульфадиазина. В результате обструкции N-ацетилсульфадиазином происходит быстрое образование камней, часто двустороннее. За прошедшие 40 лет M. Daudon et al. [3] наблюдали 51 случай камнеобразования, ассоциированного с приемом сульфадиазина, в котором камни состояли из N-ацетилсульфадиазина, в 93% случаев данный метаболит находился в ядре камня. Среди данных пациентов 39 человек страдали СПИДом.

**Факторы риска.** К факторам риска со стороны пациента, которые предрасполагают к преципитации сульфаниламидов, в частности сульфадиазина, относятся сниженный объем мочеиспускания, снижение pH мочи и МКБ в анамнезе [20]. Быстрое ацетилирование сульфадиазина в печени также играет роль в формировании камней, состоящих из ацетилсульфадиазина.

К факторам риска, связанным с препаратом, относятся выведение препарата преимущественно через почки, низкая растворимость препарата и его метаболитов, особенно ацетилированных, в моче, а также продолжительная терапия сульфадиазином в высокой дозе [3]. В случаях тяжелого токсоплазмоза сульфадиазин применяется в очень высоких (4–8 г/сут) дозах, что может приводить к тяжелой обструкции мочевых путей [15]. Кроме того, кристаллы метаболита сульфадиазина имеют игольчатую форму, что способствует их быстрой агрегации и формированию агломератов, которые могут приводить к обструкции почечных трубочек [3].

**Клиническая картина и диагностика** сульфаниламид-индуцированного нефролитиаза не отличаются от таковых при МКБ, возникшей под действием других этиологических факторов [2]. Описаны также случаи острого почечного повреждения (ОПП) на фоне применения данного ЛС [17]. Для диагностики именно сульфадиазин-содержащего состава камня возможно применение различных физических методов, таких как масс-спектрометрия [3].

**Лечение** МКБ на фоне приема данных препаратов не изменялось с середины XX в. К основным методам лечения относятся отмена сульфаниламида, если таковая возможна, увеличение объема мочеиспускания и подщелачивание мочи, т.к. данные ЛС лучше растворяются в щелочной моче [20]. Для этого возможно применение гидрокарбоната натрия. Активная гидратация и повышение pH мочи особенно необходимы при обструкции мочевыводящих путей [17]. В случаях тяжелой обструкции может потребоваться стентирование мочевыводящих путей или нефростомия [3].

**Профилактика.** Ведущую роль в профилактике играют большой объем диуреза и повышение pH мочи. Однако необходимо избегать защелачивания мочи у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз, т.к. это способствует кристаллизации последних. Для таких пациентов лучшей мерой профилактики precipitation как сульфаниламидов, так и противовирусных ЛС является повышенное потребление жидкости – до 2 л/сут [24]. Кроме того, следует избегать назначения сульфаниламидов и отдавать предпочтение другим схемам антибиотикотерапии, особенно в отношении пациентов с МКБ в анамнезе или с установленными катетерами [20].

**Другие сульфониламиды.** Распространенность МКБ на фоне остальных представителей оценить затруднительно, в литературе описаны лишь отдельные случаи литогенеза на фоне приема препаратов данного класса [20–22]. На фоне применения этих ЛС литогенез встречается реже, чем на фоне сульфадиазина. Это связано с тем, что при использовании остальных представителей группы сульфаниламидов их дозы, как правило, меньше, чем при лечении сульфадиазином.

М. Roedel et al. [20] описали случай развития МКБ на фоне приема триметоприма-сульфаметоксазола. Сульфаметоксазол часто ассоциирован с кристаллурией. Компонентом кристаллов является метаболит N-ацетилсульфаметоксазол [23]. Однако литогенный потенциал сульфаметоксазола низкий в связи с ромбовидной формой кристаллов [24].

В настоящее время также появляются данные о развитии МКБ у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и псориатическим артритом на фоне применения сульфасалазина в высоких дозах (4–8 г/сут) в качестве противовоспалительной терапии [21, 25]. Сульфасалазин состоит из сульфацидамина, связанного с 5-аминосалициловой кислотой.

Поскольку сульфасалазин метаболизируется бактериями, находящимися в желудочно-кишечном тракте, были разработаны новые препараты, содержащие лишь 5-аминосалициловую кислоту, такие как месалазин.

М. Hasan et al. [26] описали случай месалазинового нефролитиаза у 32-летней женщины, принимавшей данное ЛС по поводу язвенного колита в течение нескольких лет. M. Daudon et al. [3] также наблюдали шесть случаев месалазин-индуцированной МКБ.

В литературе имеются данные и о сульфатуанидин-индуцированном нефролитиазе, а также о бессимптомной кристаллурии на фоне применения данного ЛС [27].

**Механизм действия.** Механизмом камнеобразования для всех представителей сульфаниламидов служит кристаллизация препарата в моче [3]. С помощью метода инфракрасной спектроскопии подтверждено, что метаболит сульфасалазина является главным компонентом камня [21, 25]. Кроме того, в литературе имеются данные, согласно которым другими компонентами камней, состоящих из метаболита сульфаметоксазола, могут быть цистин и оксалат [23].

**Диагностика.** Диагностика нефролитиаза, индуцированного различными представителями сульфаниламидов, не отличается от таковой при МКБ, возникшей при действии других этиологических факторов [3]. Кроме того, для диагностики сульфаметоксазол-индуцированной МКБ может быть особо полезным применение инфракрасного анализа для дифференцировки с метаболически-индуцированными камнями [23].

**Лечение** общее как для сульфадиазина, так и для остальных сульфаниламидов [20].

**Профилактика.** Меры профилактики соответствуют таковым, используемым при применении сульфадиазина (см. выше) [24]. Необходимо отметить, что эффективным методом может быть защелачивание мочи, что значительно увеличивает растворимость 5-аминосалициловой кислоты.

#### **Антиретровирусные препараты, применяемые в лечении ВИЧ-инфекции**

Внедрение в клиническую практику ингибиторов протеаз было большим достижением в лечении ВИЧ-инфекции. Однако спустя некоторое время после начала применения первых представителей данной группы ЛС, таких как индинавир, стали появ-

ляться данные о частом возникновении камней в почках на фоне данной терапии и индинавир стал считаться самым частым препаратом – индуктором МКБ. Другим ингибитором протеаз, приводящим к литогенезу, является атазанавир. Реже МКБ описана при применении таких ЛС, как нелфинавир, ампинавир, ритонавир, дарунавир [3].

**Индинавир-индуцированная МКБ.** Распространенность нефролитиаза на фоне применения данного препарата варьируется от 7 до 40% [28–33]. Также высока распространенность кристаллурии. Согласно литературным данным, кристаллурия является очень частой находкой для пациентов, принимающих индинавир [34]. В проспективном исследовании, которое M. Daudon et al. [35] проводили в течение почти 2 лет, кристаллы индинавира в образцах мочи, взятых спустя 3 часа после первого утреннего приема препарата, обнаруживались в 34% случаев.

**Патофизиологические механизмы.** Частая распространенность кристаллурии и нефролитиаза при применении индинавира объясняются физико-химическими свойствами и особенностями фармакокинетики препарата. Около 20% данного ЛС выводится почками как в неизменном виде, так и в форме метаболитов [36]. Растворимость индинавира сильно зависит от pH мочи и в условиях его обычных значений находится на нижней границе. При повышении pH растворимость препарата прогрессивно снижается, что сопровождается его кристаллизацией [34]. Кристаллизация и кристаллурия приводят к нефролитиазу. M. Daudon et al. [28], изучая 136 камней с помощью инфракрасной спектроскопии, обнаружили, что индинавир входит в состав камней в форме индинавира моногидрата и составляет от 3 до 97% камней. Состав камня также был подтвержден с помощью масс-спектрометрии [28]. Индинавир – единственная (вместе с несколькими белками) составляющая камней в 67% случаев. В 93% препарат находился в ядре камня. Примерно в 30% случаев также обнаруживались метаболические компоненты, такие как кальций-оксалат и/или фосфат.

Кроме того, авторы описывают, что в четырех случаях камни наряду с индинавиром также содержали N-ацетилсульфадиазин [28].

Так как кристаллы индинавира довольно крупные (100–500 мкм) и имеют игольчатую форму, они формируют большие пластинки или лучистые образования [29]. Это в свою очередь приводит к формированию камней и тубулярной обструкции [37].

**Факторы риска.** Факторы риска индинавир-индуцированной МКБ — это прием препарата в высокой дозе и большая продолжительность лечения [3]. Кроме того, ВИЧ-инфицированным пациентам часто назначается сопутствующая терапия другими препаратами-индукторами МКБ, такими как ацикловир и сульфаниламиды. Со стороны пациента к факторам риска относятся дегидратация в связи с высокой температурой окружающей среды или диареей, которая часто встречается у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД); печеночная недостаточность, обусловленная гепатитом В или С, которая приводит к снижению метаболизма препарата в печени и увеличению почечного клиренса [3].

Важнейшее значение в индинавир-индуцированном нефролитиазе имеет рН мочи. В водных растворах растворимость данного ЛС составляет  $\geq 300$  мг/л при значениях рН ниже 5,0; 35 мг/л при рН 6,0 и лишь 20 мг/л при рН 7,0 [38]. На основе фармакокинетических свойств индинавира можно сделать вывод, согласно которому спустя 3 часа после приема внутрь 800 мг препарата его концентрация в моче будет составлять 200–300 мг/л в случае, если суточный объем мочеиспускания будет составлять 1500 мл [28]. При обычных значениях рН мочи данные концентрации будут на пограничных значениях растворимости. Согласно литературным данным, кристаллы обнаруживаются в 56% случаев в образцах мочи с  $\text{pH} \geq 6,5$  по сравнению с 22% в случае  $\text{pH} < 5,5$ , что подтверждает связь рН мочи с кристаллурией [35].

**Клинические проявления:** типичная почечная колика, боли в спине и в лонной области или дизурия

[31]. Согласно некоторым авторам, в отдельных случаях индинавир-индуцированная МКБ может приводить к ОПП, что вызвано формированием крупных кристаллов и обструкцией мочевыводящих путей [39, 40].

**Диагностика.** Большинство камней, сформированных из ингибиторов протеаз, в т.ч. индинавира, рентгенне-контрастные или слабоконтрастные, что связано с их рыхлой структурой и низкой плотностью. Их можно диагностировать с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), часто косвенно, т.к. камни приводят к пиелокаликотазии, либо с помощью компьютерной томографии без контрастирования [41]. В биохимическом анализе крови часто наблюдается транзиторное повышение уровня креатинина [31]. В общем анализе мочи может наблюдаться кристаллурия. Доказать, что камень состоит из препарата, возможно с помощью различных физических методов, таких как масс-спектрометрия [3].

**Лечение** МКБ на фоне приема индинавира преимущественно консервативное, включает увеличение потребления жидкости и обезболивание. У большинства пациентов наблюдается спонтанное отхождение индинавир-содержащих камней на фоне консервативной терапии [29]. Это вызвано тем, что камни из индинавира чаще небольшие — от 2 до 6 мм в диаметре, гладкие. Необходима временная отмена препарата. В большинстве случаев консервативная терапия является успешной.

В редких случаях тяжелой обструкции мочевыводящих путей необходимо хирургическое лечение. В когортном исследовании ( $n=781$ ), проведенном J.S. Netman, урологическое вмешательство потребовалось лишь 14% пациентам [31]. В другом исследовании среди 126 пациентов с индинавир-индуцированной МКБ 4 пациентам выполнялась уретроскопия [3]. Ударно-волновая литотрипсия неэффективна, но может быть применена в случае индинавир-содержащих камней, имеющих в своем составе кальций [29]. После спонтанного отхождения камня либо его экстракции симптомы регрессируют, уровень креатинина нормализуется. Однако в некоторых

случаях после отмены препарата функция почек остается сниженной [40].

**Профилактика.** Если не проводить профилактических мероприятий длительно, частота рецидивов высока [29]. Наиболее безопасным и эффективным методом профилактики индинавир-индуцированного литогенеза является прием дополнительного объема жидкости в объеме как минимум 1,5 л/сут, причем следует выпивать 150 мл жидкости во время и после приема препарата 2 раза за 2 часа [16]. Согласно литературным данным, предпочтителен прием кислотосодержащих напитков, например колы, которая содержит фосфорную кислоту [28]. Во время терапии индинавиром необходимо в динамике оценивать результаты общего анализа мочи на предмет кристаллурии, также рекомендуется УЗИ почек в динамике.

**Атазанавир-индуцированная МКБ.** Атазанавир является высокоактивным антивирусным препаратом, широко применяемым в лечении ВИЧ-инфекции. Часто применяется в сочетании с ритонавиром, в данном случае препаратом-индуктором считается именно атазанавир, т.к. именно этот препарат обнаруживался в составе камней.

**Распространенность.** Отдельные случаи атазанавир-индуцированного литогенеза с образованием камней, содержащих массу препарата, появились уже спустя несколько лет после его внедрения в клиническую практику [42–44]. Дальнейшие эпидемиологические исследования продемонстрировали большую частоту камнеобразования у пациентов при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром. В ретроспективном многоцентровом исследовании 1134 пациента, которым проводилось лечение по данной схеме, С. Couzigou et al. [45] описали 11 (1%) пациентов с симптомным уrolитиазом, ассоциированным с приемом атазанавира в комбинации с ритонавиром.

К.М. Chan-Tack et al. [46], анализируя данные из системы отчетов о НР ЛС FDA (Food and Drug Administration), идентифицировали 30 случаев нефролитиаза у пациентов, получавших терапию по протоколу на

основе атазанавира. В большой когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, которые находились под наблюдением в течение 48 месяцев, N. Rockwood et al. [47] оценивали распространенность МКБ в 7,3 на 1000 пациенто-лет среди 1206 пациентов, получавших терапию атазанавиром в комбинации с ритонавиром. Y. Hamada et al. [48] выявили образование камней у 31 из 465 пациентов, получавших атазанавир, распространенность составила 23,7 случая на 1000 пациенто-лет. V. De Lastours et al. [49] обнаружили кристаллы атазанавира в моче у 7 (8,9%) из 78 пациентов, получавших данный препарат на протяжении в среднем 2,5 месяцев.

**Патофизиологический механизм:** кристаллизация препарата в моче [46], что подтверждается с использованием инфракрасной спектроскопии. С помощью данного метода идентифицирован состав камней, которые состояли из атазанавира, причем в большинстве случаев из ЛС было сформировано ядро камня [28].

**Факторы риска.** К факторам риска атазанавир-индуцированного нефролитиаза, согласно литературным данным, относятся МКБ в анамнезе, в т.ч. на фоне применения индинавира, длительная терапия атазанавиром, повышение уровня свободного билирубина [45, 46, 50, 51]. Факторы риска атазанавир-индуцированной МКБ изучались, в частности, в проспективном исследовании «случай–контроль», в котором сравнивались 30 ВИЧ-инфицированных пациентов, которых терапия атазанавиром привела к формированию камней, с 90 пациентами контрольной группы без нефролитиаза [50]. В исследуемой группе 97% пациентов получали терапию атазанавиром в комбинации с ритонавиром, в группе контроля данная терапия была назначена 59% пациентов. Применение индинавира в анамнезе, предшествовавшая МКБ, в т.ч. на фоне применения индинавира, встречалось в исследуемой группе статистически значимо чаще. Средний уровень свободного билирубина был статистически значимо выше в исследуемой группе по сравнению с контрольной (49 и 31 ммоль/л соответственно) [50]. После поливариантного анализа независимыми факто-

рами риска атазанавир-индуцированной МКБ были признаны МКБ любой этиологии в анамнезе, длительная терапия и высокий уровень свободного билирубина сыворотки. Уровень билирубина коррелировал с концентрацией атазанавира в плазме. Это объясняется тем, что атазанавир ингибирует метаболический путь UGT1A1 (UDP-glucuronosyltransferase – uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase, *русск.*: уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза, УДФ-глюкуронозилтрансфераза), обеспечивающий метаболизм билирубина, а также ряда ЛС [51]. Пациенты, которые принимали атазанавир и были носителем мутантного аллеля гена *UGT1A1*, имели более высокие уровни билирубина и замедленный клиренс атазанавира [52]. Кроме того, индинавир также является ингибитором данного метаболического пути, что, согласно авторам проведенных исследований, объясняет тот факт, что лица с индинавир-индуцированной МКБ особенно склонны к литогенезу и на фоне терапии атазанавиром [53]. Роль ранее перенесенной МКБ в развитии нефролитиаза при применении атазанавира также подтверждена в другом исследовании [45]. Наконец, K.M. Chan-Tack et al. [46] также отмечают ведущую роль ранее существовавшей МКБ в развитии атазанавир-ассоциированного нефролитиаза. Согласно их данным, 5 пациентов из 30, у которых развилась МКБ, имели такое заболевание в анамнезе [46].

Кроме того, различные авторы изучали роль заболеваний печени в литогенезе на фоне применения атазанавира. У 5 пациентов из 11, у которых наблюдалась атазанавир-индуцированная МКБ, обнаружен гепатит С без нарушений функции печени [45]. Согласно другим исследованиям, 5 пациентов из 30 были инфицированы гепатитом В или С [46].

Риск развития нефролитиаза на фоне приема данного ЛС дополнительно увеличивается в случае применения протоколов фармакотерапии, включающих ритонавир, т.к. последний увеличивает концентрацию атазанавира путем ингибирования его печеночного метаболизма. Это может

объяснить, почему риск развития МКБ при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром больше, чем при использовании атазанавира без ритонавира. Поэтому для снижения риска МКБ более предпочтителен режим фармакотерапии в виде монотерапии атазанавиром [50].

**Клиническая картина.** Промежуток времени между началом терапии атазанавиром и появлением симптомов ЛИ МКБ довольно длинный, составляет около 2 лет [16]. Такой же промежуток времени – 1,9 года, наблюдался в упоминавшемся многоцентровом исследовании, проведенном во Франции [45]. По данным K.M. Chan-Tack et al. [46], медиана между началом терапии атазанавиром и появлением камней составила 1,7 года. Медиана времени появления симптомов от начала терапии атазанавиром совместно с ритонавиром до появления симптомов МКБ составила 2,2 года [48]. Согласно другим исследованиям, продолжительность времени до появления симптомов может быть еще больше и достигать 3,2 года [50].

В большинстве случаев атазанавир-индуцированный нефролитиаз проявляется такими симптомами, как почечная колика или боль в лонной области, которые часто сопровождаются гематурией, иногда наблюдается ОПП вследствие обструкции мочевыводящего тракта [46]. Во французском национальном исследовании у 90% из 30 пациентов с диагностированным атазанавир-индуцированным нефролитиазом наблюдалась почечная колика и в 83% – макрогематурия. В 4 случаях камни образовывались в обеих почках, функция почек была снижена в 13 случаях [50]. Имеются данные, согласно которым у 4 пациентов из 30 ЛИ МКБ дебютировала ОПП, которое регрессировало после коррекции обструкции [46].

**Диагностика** осуществляется с помощью тех же методов, применяемых при индинавир-индуцированной МКБ [41].

**Лечение.** Атазанавир в сочетании с ритонавиром отменялся в большинстве случаев атазанавир-индуцированной МКБ, чтобы предотвратить снижение функции почек. Рецидивы очень

редки. Среди 13 пациентов, терапия которым была прекращена, ни в одном из случаев не наблюдалось рецидивов МКБ. У трети из 18 пациентов, терапия которым была продолжена, снова наблюдалось образование камней [48].

В отличие от индинавира, в случае которого гладкие камни часто отходят спонтанно, в случае атазанавир-индуцированного нефролитиаза часто требуется урологическое вмешательство для удаления твердых камней, содержащих данный препарат. Многим пациентам потребовались литотрипсия или стентирование мочевыводящих путей [46].

**Профилактика.** Рекомендуется избегать назначения атазанавира пациентам с МКБ в анамнезе, особенно тем, кто получает индинавир, а также пациентам с нарушением функции печени, в т.ч. вызванным вирусом гепатита В или С [45, 53].

**Прочие ингибиторы протеаз.** Другие препараты, применяемые в лечении ВИЧ-инфекции, гораздо реже, чем индинавир и атазанавир, приводят к МКБ. Это связано с тем, что остальные препараты имеют минимальный (<3%) почечный клиренс [54]. Относительно этих препаратов литературные данные ограничены.

**Распространенность.** Существуют некоторые работы, оценивавшие распространенность МКБ на фоне различных ингибиторов протеаз. Согласно N. Rockwood et al. [47], в большой когорте ВИЧ-инфицированных пациентов среди 4449 пациентов, получавших терапию такими ЛС, как лопинавир, дарунавир (оба ЛС в комбинации с ритонавиром), распространенность нефролитиаза составила лишь 1,9 на 1000 пациенто-лет. Согласно клиническому исследованию, проведенному в Токио, в котором сравнивали атазанавир-индуцированную МКБ и МКБ на фоне применения других ингибиторов протеаз, в группе сравнения из 775 пациентов было диагностировано лишь 4 случая нефролитиаза [48]. По данным T. Doco-Lecompte et al. [55], среди 165 пациентов, получавших терапию лопинавиром в комбинации с ритонавиром, у четверых наблюдалась МКБ. Однако необходимо отметить, что в данном случае состав камней

не анализировался и их химическая структура не была определена.

Авторы одного из исследований изучали склонность к развитию кристаллурии у асимптомных пациентов, получавших терапию ингибиторами протеаз [49]. По результатам данной работы, у 7,8% пациентов, получавших терапию дарунавиром в комбинации с ритонавиром, найдены кристаллы в моче. В группе лопинавира кристаллурии обнаружено не было. Соответственно, средняя концентрация дарунавира в моче была выше и превосходила таковую в плазме, в то время как концентрация лопинавира была меньше [49].

Также имеются описания отдельных случаев литогенеза на фоне применения других препаратов группы ингибиторов протеаз. Например, первый случай МКБ описан в 2002 г. D.S. Engeler et al. [56], сообщивших о 37-летней женщине, страдавшей также гепатитом С. Сначала она получала терапию индинавиром, затем нелфинавиром. У данной пациентки развилась рецидивирующая МКБ.

**Патофизиологический механизм.** Кристаллизация препарата в моче [56].

**Факторы риска.** Как и для других препаратов-индукторов, фактором риска со стороны препарата является выведение ЛС почками [3]. В случае если препарат имеет минимальную почечную экскрецию, вероятность нефролитиаза на фоне его применения крайне мала, это актуально, например, для ампренавира [54]. Риск кристаллурии или нефролитиаза на фоне данного препарата низкий, что связано с тем, что данное ЛС почти полностью метаболизируется в печени, экскреция его с мочой минимальна. На фоне приема ампренавира описан единственный клинический случай МКБ у пациентки с нелфинавир-индуцированным нефролитиазом в анамнезе. Необходимо упомянуть, что рецидив на фоне терапии ампренавиром произошел спустя 6 лет терапии [54]. Возможно, в данном случае имеет место индивидуальная предрасположенность.

Аналогична ситуация и с саквинавиром, первым доступным ингибитором протеаз для лечения ВИЧ-инфекции.

Данный препарат преимущественно метаболизируется в печени, менее 5% ЛС выводится с мочой в неизменном виде [57]. В литературе имеется описание единичного клинического случая саквинавир-индуцированной МКБ, однако и в данном случае лекарственную этиологию литогенеза можно поставить под сомнение, т.к. химический состав камня не анализировался [58].

**Клиническая картина.** Соответствует таковой при МКБ-индуцированной ингибиторами протеаз, упоминаемой выше [46]. Возможны рецидивы на фоне применения различных ЛС данной группы. Ранее был приведен случай формирования как нелфинавир-, так и ампренавир-содержащих камней на фоне терапии сначала одним, затем вторым препаратом [54].

**Диагностика.** Для определения состава камня возможно использовать различные методы. Например, D.S. Engeler et al. [56] с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии определили, что в случае рецидивирующей МКБ на фоне лечения последовательно нелфинавиром и индинавиром камень состоял на 99% из нелфинавира и на 1% из индинавира.

**Лечение и профилактика** соответствуют таковым при МКБ, индуцированной другими препаратами-индукторами МКБ [3].

**Прочие противовирусные препараты.** К другим препаратам – индукторам нефролитиаза группы противовирусных препаратов, по данным литературы, относятся такие ЛС, как тенофовир, ралтегравир, эфавиренз, фоскарнет, ацикловир [59–63].

**Распространенность.** Такие препараты редко приводят к МКБ. Литературные данные ограничены описанием отдельных клинических случаев нефролитиаза на фоне применения этих противовирусных ЛС [59–63]. Кроме того, в случае с тенофовир-индуцированной МКБ лекарственную этиологию литогенеза можно поставить под сомнение, т.к. химический состав камня не анализировался [59].

**Патофизиологический механизм:** кристаллизация препарата и/или его метаболитов в моче [56]. Здесь необходимо упомянуть такие противови-

русные препараты, как фоскарнет и ацикловир. Данные ЛС приводили к нарушению функции почек путем кристаллизации в почечной паренхиме. Кристаллы фоскарнета обнаруживались в клубочках и начальных сегментах нефрона, ацикловира – в почечных трубках [62, 63]. На данный момент в литературе отсутствует информация о камнях, содержащих эти препараты.

**Факторы риска.** Выведение препарата с мочой. Интересны два описанных в литературе случая эфавиренз-индуцированного нефролитиаза [61, 64]. Несмотря на то что менее 1% препарата выводится с мочой, тем не менее данное ЛС может приводить к литогенезу и обструкции мочевыводящих путей. Доза препарата служит фактором риска для нефролитиаза на фоне терапии фосканетом и ацикловиром [62, 63].

**Клиническая картина.** Нефролитиаз на фоне данных препаратов, описанный в литературе, проявляется обструкцией мочевыводящих путей, которая приводит к почечной колике

либо ОПП [60]. Вероятно, именно поэтому литературные сведения о МКБ, индуцированной этими противовирусными препаратами, ограничены случаями, проявившимися яркой клинической картиной.

**Диагностика.** Для подтверждения лекарственной этиологии литогенеза возможно определение состава камня. Например, M. Vassallo et al. [60] сообщают о случае ралтегравир-индуцированного нефролитиаза у пациента, получавшего антиретровирусную терапию в различных режимах. В данном случае камни состояли на 27% из ралтегравира, на 2,3% из ритонавира и на 1,6% из дарунавира.

**Лечение.** В некоторых случаях МКБ требовала хирургических вмешательств, таких как литотомия и стентирование уретры [60].

**Профилактика.** Некоторые авторы подчеркивают необходимость оценки кристаллурии как полезного инструмента для динамического контроля пациентов, принимающих препараты, способные кристаллизироваться в моче [3].

## Заключение

Таким образом, к наиболее значимым препаратам – индукторам МКБ относятся противовирусные препараты, применяемые в терапии ВИЧ-инфекции. Сульфаниламиды, ранее несколько отошедшие на второй план, в настоящее время вновь считаются значимой причиной нефролитиаза. Следовательно, особое внимание в контексте ЛИ МКБ надлежит уделять пациентам с ВИЧ-инфекцией в силу того, что им может назначаться одновременно несколько препаратов-индукторов нефролитиаза на длительный срок, а также из-за наличия других факторов риска данного заболевания, таких как дегидратация, гепатит В и С. Информирование как специалистов, которые занимаются терапией ВИЧ-инфекции, так и врачей многих других специальностей необходимо для профилактики такого заболевания, как МКБ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. Минздрав России, Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Пересмотр 2020 г. [Clinical guidelines. Kidney stone disease. Health Ministry of Russia, Russian Society of Urology. Revision 2020. (In Russ.)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/7\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/7_1).
2. Alelign T., Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol.* 2018;2018:3068365. Doi: 10.1155/2018/3068365.
3. Daudon M., Frochot V., Bazin D., Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018;78(2):163–201. Doi: 10.1007/s40265-017-0853-7.
4. Dobrek Ł. Kidney stone disease with special regard to drug-induced kidney stones – a contemporary synopsis. *Wiad Lek.* 2020;73(9 cz. 2):2031–39. Doi: 10.36740/WLek202009226.
5. Ettinger B., Weil E., Mandel N.S., Darling S. Triamterene-induced nephrolithiasis. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):745–46. Doi: 10.7326/0003-4819-91-5-745.
6. Ettinger B., Oldroyd N.O., Sorgel F. Triamterene nephrolithiasis. *JAMA.* 1980;244(21):2443–45.
7. Daudon M., Protat M.F., Re'veillaud R.J. Triamterene and renal calculi [in French]. *Nephrol.* 1982;3(3):119–23.
8. Jick H., Dinan B.J., Hunter J.R. Triamterene and renal stones. *J Urol.* 1982;127(2):224–25. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)53708-8.
9. Fairley K.F., Birch D.F., Haines I. Abnormal urinary sediment in patients on triamterene. *Lancet.* 1983;1(8321):421–22. Doi: 10.1016/s0140-6736(83)91542-8.
10. Woolfson R.G., Mansell M.A. Does triamterene cause renal calculi? *BMJ.* 1991;303(6812):1217–18. Doi: 10.1136/bmj.303.6812.1217.
11. Sorgel F., Ettinger B., Benet L.Z. The true composition of kidney stones passed during triamterene therapy. *J Urol.* 1985;134(5):871–73. Doi: 10.1016/s0022-5347(17)47497-0.
12. Carey R.A., Beg M.M., McNally C.F., Tannenbaum P. Triamterene and renal lithiasis: a review. *Clin Ther.* 1984;6(3):302–9.
13. Sica D.A., Gehr T.W. Triamterene and the kidney. *Nephron.* 1989;51(4):454–61. Doi: 10.1159/000185375.
14. Spence J.D., Wong D.G., Lindsay R.M. Effects of triamterene and amiloride on urinary sediment in hypertensive patients taking hydrochlorothiazide. *Lancet.* 1985;2(8446):73–5. Doi: 10.1016/s0140-6736(85)90180-1.
15. Becker K., Jablonowski H., Häussinger D. Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(4):185–94. Doi: 10.1097/00005792-199607000-00002.
16. Izzedine H., Lescure F.X., Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clin Kidney J.* 2014;7(2):121–26. Doi: 10.1093/ckj/sfu008.
17. Guitard J., Kamar N., Mouzin M., et al. Sulfadiazine-related obstructive urinary tract lithiasis: an unusual cause of acute renal failure after kidney transplantation. *Clin Nephrol.* 2005;63(5):405–7. Doi: 10.5414/cnp63405.
18. Catalano-Pons C., Bary S., Schlecht D., et al. Sulfadiazine-induced nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):928–31. Doi: 10.1007/s00467-004-1519-8.
19. Kabha M., Dekalo S., Barnes S., et al. Sulfadiazine-Induced Obstructive Nephropathy Presenting with Upper Urinary Tract Extravasation. *J Endourol Case Rep.* 2016;2(1):159–61. Doi: 10.1089/cren.2016.0093.
20. Roedel M.M., Nakada S.Y., Penniston K.L.

- Sulfamethoxazole-induced sulfamethoxazole urolithiasis: a case report. *BMC Urol.* 2021;21(1):133. Doi:10.1186/s12894-021-00894-5.
21. Yanagisawa R., Kamiyo T., Nagase Y. A case of drug induced urolithiasis composed of acetyl sulphapyridine associated with ulcerative colitis [in Japanese]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1999;90(3):462–65. Doi: 10.5980/jpnuror1989.90.462.
22. Otto H., Allesch V. Urinary concretions due to long-term sulfonamides [in German]. *Urologe.* 1969;8(4):202–4.
23. de Liso F., Garigali G., Ferraris Fusarini C., et al. How to identify sulfamethoxazole crystals in the urine. *Clin Chim Acta.* 2016;452:106–8. Doi: 10.1016/j.cca.2015.11.006.
24. Albalá D.M., Prien E.L. Jr., Galal H.A. Urolithiasis as a hazard of sulfonamide therapy. *J Endourol.* 1994;8(6):401–3. Doi: 10.1089/end.1994.8.401.
25. De Koninck A.S., Groen L.A., Maes H., et al. An Unusual Type of Kidney Stone. *Clin. Lab.* 2016;62(1-2):235–39. Doi: 10.7754/clin.lab.2015.150605.
26. Hasan M.N., Tiselus H.G. Mesalamine: a rare constituent of urinary tract concretions. *Urolithias.* 2013;41(3):271–72. Doi: 10.1007/s00240-013-0553-z.
27. Daudon M., Re'veillaud R.J. Drug-induced crystalluria: myths and realities [in French]. *Ann Biol Clin.* 1986;44(1):25–34.
28. Daudon M., Estépa L., Viard J.P., et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet.* 1997;349(9061):1294–95. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)62506-8.
29. Kopp J.B., Miller K.D., Mican J.A., et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):119–25. Doi: 10.7326/0003-4819-127-2-199707150-00004.
30. Boubaker K., Sudre P., Bally F., et al. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS.* 1998;12(18):F249–54. Doi: 10.1097/00002030-199818000-00003.
31. Herman J.S., Ives N.J., Nelson M., et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(3):355–60. Doi:10.1093/jac/48.3.355.
32. Gulick R.M., Mellors J.W., Havir D., et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):35–9. Doi: 10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00007.
33. Saltel E., Angel J.B., Futter N.G., et al. Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol.* 2000;164(6):1895–97.
34. Daudon M., Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs.* 2004;64(3):245–75. Doi: 10.2165/00003495-200464030-00003.
35. Daudon M., Estépa L., Viard J.P., et al. Indinavir crystalluria in HIV-positive patients treated with indinavir sulfate. In: Rodgers A.L., Hibbert B.E., Hess B., et al, editors. *Urolithias.* 2000;1:335–37.
36. Balani S.K., Arison B.H., Mathai L., et al. Metabolites of L-735,524, a potent HIV-1 protease inhibitor, in human urine. *Drug Metab Dispos.* 1995;23(2):266–70.
37. Hanabusa H., Tagami H., Hataya H. Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *N Engl J Med.* 1999;340(5):392–93. Doi: 10.1056/NEJM199902043400515.
38. Chen I.W., Vastag K.J., Lin J.H. High-performance liquid chromatographic determination of a potent and selective HIV protease inhibitor (L-735,524) in rat, dog and monkey plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995;672(1):111–17. Doi: 10.1016/0378-4347(95)00191-k.
39. Tashima K.T., Horowitz J.D., Rosen S. Indinavir nephropathy. *N Engl J Med.* 1997;336(2):138–40. Doi: 10.1056/NEJM199701093360215.
40. Reilly R.F., Tray K., Perazella M.A. Indinavir nephropathy revisited: a pattern of insidious renal failure with identifiable risk factors. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):E23. Doi: 10.1053/ajkd.2001.27732.
41. Schwartz B.F., Schenkman N., Armenakas N.A., Stoller M.L. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol.* 1999;161(4):1085–87.
42. Pacanowski J., Poirier J.M., Petit I., et al. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS.* 2006;20(16):2131. Doi: 10.1097/01.aids.0000247571.88256.90.
43. Anderson P.L., Lichtenstein K.A., Gerig N.E., et al. Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS.* 2007;21(8):1060–62. Doi: 10.1097/QAD.0b013e3280c56ae1.
44. Moriyma Y., Minamidate Y., Yasuda M., et al. Acute renal failure due to bilateral ureteral stone impaction in an HIV-positive patient. *Urol Res.* 2008;36(5):275–77. Doi: 10.1007/s00240-008-0147-3.
45. Couzigou C., Daudon M., Meynard J.L., et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):e105–8. Doi: 10.1086/521930.
46. Chan-Tack K.M., Truffa M.M., Struble K.A., Birnkram D.B. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS.* 2007;21(9):1215–18. Doi: 10.1097/QAD.0b013e32813ae35.
47. Rockwood N., Mandalla S., Bower M., et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS.* 2011;25(13):1671–63. Doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a1cd6.
48. Hamada Y., Nishijima T., Watanabe K., et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1262–69. Doi: 10.1093/cid/cir621.
49. de Lastours V., Ferrari Rafael De Silva E., Daudon M., et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1850–56. Doi: 10.1093/jac/dkt125.
50. Lafaurie M., De Sousa B., Ponscarne D., et al. Clinical features and risk factors for atazanavir (ATV)-associated urolithiasis: a case-control study. *PLoS One.* 2014;9(11):e112836. Doi: 10.1371/journal.pone.0112836.
51. Smith D.E., Jeganathan S., Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials.* 2006;7(1):34–8. Doi: 10.1310/OXXO-H9VH-99EE-5D0L.
52. Johnson D.H., Venuto C., Ritchie M.D., et al. Genomewide association study of atazanavir pharmacokinetics and hyperbilirubinemia in AIDS Clinical Trials Group protocol A5202. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(4):195–203. Doi: 10.1097/FPC.0000000000000034.
53. Hirsch M.S., Steigbigel R.T., Staszewski S., et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of indinavir-based therapy in protease inhibitor-naïve adults with advanced HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2003;37(8):1119–24. Doi: 10.1086/378063.
54. Feicke A., Rentsch K.M., Oertle D., Strebler R.T. Same patient, new stone composition: amprenavir urinary stone. *Antivir Ther.* 2008;13(5):733–34.
55. Doco-Lecompte T., Garrec A., Thomas L., et al. Lopinavir-ritonavir (Kaletra) and lithiasis: seven cases. *AIDS.* 2004;18(4):705–6. Doi: 10.1097/00002030-200403050-00022.
56. Engeler D.S., John H., Rentsch K.M., et al. Nelfinavir urinary stones. *J Urol.* 2002;167(3):1384–85.
57. Barry M., Gibbons S., Back D., Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(3):194–209. Doi: 10.2165/00003088-199732030-00003.
58. Green S.T., McKendrick M.W., Schmid M.L., et al.

- Renal calculi developing de novo in a patient taking saquinavir. Int J STD AIDS. 1998;9(9):555.*
59. Cicconi P, Bongiovanni M, Melzi S, et al. Nephrolithiasis and hydronephrosis in an HIV-infected man receiving tenofovir. *Int J Antimicrob Agents. 2004;24(3):284–85. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2004.04.005.*
60. Vassallo M, Dumais B, Naqvi A, et al. Raltegravir-induced nephrolithiasis: a case report. *AIDS. 2012;26(10):1323–24. Doi: 10.1097/QAD.0b013e328353fda1.*
61. Izzedine H, Valantin M.A., Daudon M, et al. Efavirenz urolithiasis. *AIDS. 2007;21(14):1992. Doi: 10.1097/QAD.0b013e3282ef792f.*
62. Maurice-Esteva L, Daudon M, Katlama C, et al. Identification of crystals in kidneys of AIDS patients treated with foscarnet. *Am J Kidney Dis. 1998;32(3):392–400. Doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740154.*
63. Becker B.N., Fall P, Hall C, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis. 1993;22(4):611–15. Doi: 10.1016/s0272-6386(12)80939-5.*
64. Wirth G.J., Teuscher J., Graf J.D., Iselin C.E. Efavirenz-induced urolithiasis. *Urol Res. 2006;34(4):288–89. Doi: 10.1007/s00240-006-0052-6.*

Поступила / Received: 17.01.2022

Принята в печать / Accepted: 21.02.2022

**Автор для связи:** Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Corresponding author:** Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor at Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**ORCID / eLibrary SPIN:**

А.И. Листратов (Listratov A.I.), <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>

О.Д. Остроумова (Ostroumova O.D.), <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

А.Г. Комарова (Komarova A.G.), <https://orcid.org/0000-0002-8633-7012>



© С.С. Апетов, В.В. Апетова, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.47-56>

## Существует ли «окно терапевтических возможностей» для тестостерон-заместительной терапии при возрастном гипогонадизме у мужчин?

С.С. Апетов, В.В. Апетова  
 ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия

## Is there a “window of therapeutic opportunity” for testosterone replacement therapy for age-related hypogonadism in men?

S.S. Apetov, V.V. Apetova  
 Endocrine Health Center, Chelyabinsk, Russia

В статье обсуждаются вопросы сердечно-сосудистой безопасности тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) при возрастном андрогенном дефиците у мужчин. ТЗТ может усугублять сердечно-сосудистую патологию у некоторых пациентов с субоптимальными уровнями тестостерона. В целом риск ССС на фоне ТЗТ невелик. У мужчин наблюдаются индивидуальные различия в сроках наступления возрастного андрогенного дефицита, обусловленные главным образом половой конституцией. Соответственно, и скорость прогрессирования атеросклероза будет различаться у разных мужчин одного и того же возраста в зависимости от выраженности дефицита тестостерона и генетических факторов. В то же время наибольшие риски, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, были отмечены у мужчин старше 60–65 лет.

**Ключевые слова:** тестостерон-заместительная терапия, сердечно-сосудистая патология, венозная тромбоземболия

**Для цитирования:** Апетов С.С., Апетова В.В. Существует ли «окно терапевтических возможностей» для тестостерон-заместительной терапии при возрастном гипогонадизме у мужчин? Фарматека. 2022;29(6):47–56. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.47-56

The article discusses the issues of cardiovascular safety of testosterone replacement therapy (TRT) in age-related androgen deficiency in men. TRT may exacerbate cardiovascular disease in some patients with suboptimal testosterone levels. In general, the risk of CVD with TRT is low. There are individual differences in the timing of the onset of age-related androgen deficiency in men, mainly due to the sexual constitution. Accordingly, the rate of progression of atherosclerosis will vary in different men of the same age, depending on the severity of testosterone deficiency and genetic factors. At the same time, the greatest risks, according to the data available to date, were noted in men over 60–65 years of age.

**Keywords:** testosterone replacement therapy, cardiovascular disease, venous thromboembolism

**For citations:** Apetov S.S., Apetova V.V. Is there a «window of therapeutic opportunity» for testosterone replacement therapy for age-related hypogonadism in men? Farmateka. 2022;29(6):47–56. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.47-56

### Актуальность

Вопросы сердечно-сосудистой безопасности тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) при возрастном андрогенном дефиците у мужчин по-прежнему являются поводом для активных обсуждений. В нескольких исследованиях было продемонстрировано повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта при применении тестостерона [1–3]. Публикация этих данных привела к массовому отказу от терапии тестостероном: после 2013 г. число назначений тестостерона снизилось в несколько раз [4]. Вместе с тем, результаты исследований противоречивы. Некоторые авторы поставили под сомнение постулат о том, что ТЗТ может значимо негативно повлиять на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пожилых мужчин [5–7].

Более того, в нескольких исследованиях было продемонстрировано снижение общей смертности среди мужчин с гипогонадизмом, получавших терапию тестостероном, несмотря на небольшое повышение риска сердечно-сосудистых событий (ССС) [8, 9]. Таким образом, в настоящее время отсутствует четкое представление о том, какова роль ТЗТ, в каких клинических ситуациях ее можно безопасно применять, в каком возрасте следует начинать такую терапию и до какого возраста ее можно безопасно назначать.

Данная ситуация очень напоминает массовый отказ от менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин [10] после публикации в 2002 г. предварительных результатов двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

Womens Health Initiative, которое было досрочно прекращено вследствие того, что сердечно-сосудистые риски эстроген-прогестиновой терапии женщин в постменопаузе превышали преимущества [11]. В последующем результаты этого исследования неоднократно переоценивались [12, 13], и был сделан вывод, согласно которому применение МГТ в более молодом возрасте преимуществ имеет больше, чем рисков, в то время как впервые назначенная МГТ после 60 лет или через 10 лет после наступления менопаузы имеет больше рисков, чем преимуществ. Эта концепция получила название «временная гипотеза», или «окно терапевтических возможностей» [14, 15]. Было установлено, что применение МГТ в более позднем возрасте сопровождалось повышением риска

артериального тромбоза, обусловленного атеросклеротическим поражением сосудов и как следствие — изменением рельефа стенки сосудов в сочетании с состоянием гиперкоагуляции, вызванной эстрогенным компонентом МГТ [16].

В связи с этим возникает ряд вопросов: могут ли существовать подобные ограничения и у мужчин, с чем может быть связан рост числа ССС на фоне ТЗТ у мужчин с возрастным гипогонадизмом, каковы оптимальные целевые значения тестостерона на фоне заместительной терапии, в каком возрасте оптимально начинать такую терапию и какой путь введения препарата является наиболее оптимальным — трансдермальный или инъекционный?

Целью данной публикации является анализ данных клинических и фундаментальных исследований о влиянии эндогенного и экзогенного тестостерона на сердечно-сосудистую систему у мужчин.

### Уровни эндогенного тестостерона у пожилых мужчин и риск сердечно-сосудистых заболеваний

К факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), специфичным для мужчин, относят возраст, артериальное давление, уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности [17]. Многочисленные исследования продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем тестостерона и факторами риска ССЗ у мужчин [18–22]. В то же время исследования, посвященные влиянию возрастного гипогонадизма у мужчин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, показали неоднородные результаты. Исследование «случай—контроль» EPIC-Norfolk, включившее 11 606 мужчин в возрасте 40–79 лет, обнаружило обратную связь между уровнями эндогенного тестостерона и сердечно-сосудистой смертностью [23]. В проспективном популяционном исследовании у 794 мужчин в возрасте 50–91 года также было установлено, что пациенты с уровнем тестостерона в нижнем quartile (<241 нг/дл) имели повышенный на 38% риск сердечно-сосудистой

смертности [24]. В японском исследовании у 171 мужчины в возрасте 30–69 лет те, кто имел уровень тестостерона в самом нижнем тертиле (<14,2 нмоль/л), имел повышенный почти в 4 раза риск ССЗ [25]. Мета-анализ проспективных когортных исследований показал, что у мужчин с низким уровнем тестостерона был повышен риск инсульта [26]. И наконец, крупный мета-анализ, включивший 37 наблюдательных исследований и 43 041 пациента (средний возраст — 63,5 года, средняя длительность наблюдения — 333 недели), продемонстрировал, что низкий уровень тестостерона является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в нескорректированных, так и в скорректированных моделях [27]. В других исследованиях сообщалось об отсутствии связи уровня тестостерона с риском ССЗ. В продольном когортном исследовании Cardiovascular Health Study, включившем 1032 мужчины в возрасте 66–97 лет, не было выявлено связи эндогенного тестостерона с риском ССЗ [28]. Проспективное исследование Framingham Heart Study с участием 254 мужчин (средний возраст — 75,5 лет) также не выявило статистически значимой связи между уровнем половых гормонов, сердечно-сосудистой заболеваемостью и общей смертностью у мужчин [29]. Результаты проспективного исследования MrOS при участии 552 мужчин старше 65 лет, проживавших в сообществах, также не подтвердили связи между уровнями тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и эстрадиола, с одной стороны, и ССС, с другой [30]. К недостаткам исследования авторы отнесли небольшую выборку больных [30]. В противоположность всем исследованиям, S. Luo et al. [31] обнаружили прямую ассоциацию между генетически опосредованными высокими уровнями эндогенного тестостерона и повышенными рисками сердечной недостаточности и ИМ у мужчин.

Данные по влиянию эндогенного тестостерона на риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) ограничены. В проспективном исследовании 4673 мужчин из Copenhagen City Heart Study [32] не было выявлено связи между

высокими эндогенными уровнями тестостерона, с одной стороны, и повышенным риском ВТЭ, глубоким венозным тромбозом и тромбоэмболией легочной артерии, с другой. Аналогичные результаты были получены в Atherosclerosis Risk in Communities Study — эндогенный тестостерон у мужчин не был связан с повышенным риском ВТЭ [33]. Однако S. Luo et al. обнаружили закономерность между генетически опосредованным высоким уровнем тестостерона и ВТЭ [31]. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с различиями между исследуемыми популяциями, дизайном исследований, исходным сердечно-сосудистым риском, выбранными методиками оценки риска или методами определения половых гормонов.

Вероятнее всего, как дефицит, так и относительный избыток андрогенов у пожилых мужчин ассоциируются с негативными сердечно-сосудистыми исходами, т.е. между уровнями эндогенного тестостерона и риском ССЗ имеется U-образная зависимость [34, 35]. Эту концепцию подтверждает исследование HIMS [34], проведенное в Австралии в период с 2001 по 2010 г. и включившее возрастных мужчин (средний возраст — 70–89 лет). В данном исследовании показано, что самая высокая смертность в этой возрастной группе была при самых низких значениях уровня тестостерона (0,25–9,82 нмоль/л), а следующей по риску смерти оказалась группа с самым высоким уровнем тестостерона (15,79–46,5 нмоль/л). Самый же низкий риск смерти был отмечен при уровне общего тестостерона 12,56–15,75 нмоль/л [36].

### Терапия тестостероном и риск ССС у пожилых мужчин

Не менее противоречивые результаты показали исследования по применению ТЗТ у мужчин с возрастным гипогонадизмом. Ряд исследований показал повышение риска нефатального артериального тромбоза (ИМ и ишемический инсульт) на фоне терапии тестостероном у мужчин с возрастным гипогонадизмом.

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследо-

вание в параллельных группах ТОМ (Testosterone Treatment in Older Men with Mobility Limitations) у 209 мужчин старше 65 лет (средний возраст – 74 года) с ограниченной подвижностью было досрочно прекращено из-за повышенного риска ССС в группе пациентов, получавших трансдермальный тестостерон (23 в группе тестостерона против 5 в группе плацебо) [1]. Авторы исследования, тем не менее, отметили, что большинство пациентов имели хронические заболевания (сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию и ожирение), а дозировки тестостерона (10 г 1%-ного геля ежедневно) были выше рекомендованных производителем [1]. К недостаткам исследования авторы также отнесли небольшую выборку больных, незначительное число ССС, исключение из исследования мужчин в возрасте до 65 лет и отсутствие структурного анализа побочных эффектов.

В ретроспективном когортном исследовании [2] у мужчин с гипогонадизмом (средний возраст пациентов, получавших тестостерон, – 60,6 года, ранее перенесших коронарографию на фоне терапии тестостероном), также была отмечена повышенная частота негативных ССС, включая общую смертность, ИМ и ишемический инсульт (относительный риск [ОР]=1,29; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,05–1,58). Авторы также отметили, что в данной когорте более 20% мужчин в анамнезе имели ИМ и сердечную недостаточность, а более 50% имели подтвержденную обструктивную ишемическую болезнь сердца (ИБС) по данным ангиографии [2].

В когортном исследовании W.D. Finkle et al. [3] также было выявлено повышение рисков нефатальных ССС на фоне терапии тестостероном, причем была показана прямая зависимость риска от времени начала терапии. Так, если терапия тестостероном была начата в возрасте до 55 лет, риск ССС не увеличивался (ОР=0,95; 95% ДИ: 0,54–1,67), однако у пациентов в возрасте 65–74 лет риск повышался более чем в 2 раза (ОР=2,19; 95% ДИ: 1,27–3,77), а у больных 75 лет и старше риск был повышен более чем в 3 раза (ОР=3,43; 95% ДИ: 1,54–7,56). Эта

устойчивая ассоциация была значительно ослаблена у пациентов, принимавших ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Авторы подчеркнули, что у мужчин, начавших ТЗТ в возрасте до 65 лет, избыточный риск ССС отмечен лишь у тех, кто имел установленные ССЗ [3]. Кроме того, установлено, что риск нефатального ИМ был повышен в первые 90 дней терапии.

В другом когортном исследовании S.Y. Loo et al. [9], проведенном в отношении 15 401 мужчины в возрасте 45 лет и старше (средний возраст – 60,4 года) продемонстрировано статистически значимое увеличение (скорректированный относительный риск [сОР]=1,21; 95% ДИ: 1,00–1,46) комбинированного риска ИМ и ишемического инсульта у пациентов, получавших терапию тестостероном. Это увеличение риска в абсолютных значениях выражалось в 2,4 дополнительного случая на 1000 человек в год. Риск ИМ и инсульта был самым высоким в течение первых 6 месяцев терапии тестостероном и в основном был обусловлен повышенным риском среди мужчин в возрасте от 45 до 59 лет. Этот риск также увеличивался у мужчин как с предшествовавшими ССЗ, так и без них, однако результаты не достигали статистической значимости. Интересной находкой исследования оказалось то, что текущее использование ТЗТ, несмотря на повышение риска ССС, было связано с более низким риском смертности от всех причин (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,52–0,78), а использование тестостерона в прошлом – с повышенным риском общей смертности по сравнению с неиспользованием (ОР=1,72; 95% ДИ: 1,21–2,45) [9]. Таким образом, риск ССС повышался и после отмены терапии тестостероном.

В противоположность этим данным, M.M. Shores et al. [8] в когортном исследовании мужчин старше 40 лет (n=1031, из них 398 получали терапию тестостероном) обнаружили снижение смертности на 39% (ОР=0,61; 95% ДИ: 0,42–0,88; p=0,008) у лиц, получавших тестостерон. При этом снижение риска смерти не зависело от возраста, наличия диабета и ИБС [8]. Пациенты в этой когорте имели

более низкую частоту сердечных заболеваний (~20%), определяемых как стенокардия, ИМ, ИБС, операции по аортокоронарному шунтированию, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика или сердечная недостаточность.

T.C. Cheetham et al. [5] в ретроспективном когортном исследовании, включившем 8808 (19,8%) мужчин, когда-либо принимавших тестостерон (средний возраст – 58,4 года; 1,4% с предшествовавшими ССС) и 35 527 (80,2%) никогда не принимавших тестостерон (средний возраст – 59,8 года; 2,0% с предшествовавшими ССС), оценили риск ССС. Скорректированное отношение рисков (сОР) для комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки в группе пациентов, когда-либо получавших тестостерон, составило 0,67 (95% ДИ: 0,62–0,73). Аналогичные результаты получены, когда исход был ограничен комбинированными событиями инсульта (инсульт и транзиторная ишемическая атака) (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,62–0,84) и комбинированные сердечные события (ОИМ, нестабильная стенокардия, процедуры реваскуляризации) (ОР=0,66; 95% ДИ: 0,60–0,72). Авторы заключили, что среди мужчин с дефицитом андрогенов терапия тестостероном связана с более низким риском сердечно-сосудистых исходов в течение среднего периода наблюдения 3,4 года.

В популяционном когортном исследовании у мужчин в возрасте 66 лет и старше (10 311 пациентов, получавших тестостерон, и 28 029 – не получавших ТЗТ) средний период наблюдения составил 5,3 года (межквартильный интервал – 3,6–7,5) в группе ТЗТ и 5,1 года (3,4–7,4) в контрольной группе [37]. Было установлено, что риск ССС зависел от длительности терапии. Пациенты с самой низкой длительностью терапии тестостероном имели повышенный риск смерти (ОР=1,11; 95% ДИ: 1,03–1,20) и ССС (ОР=1,26; 95% ДИ: 1,09–1,46) по сравнению с группой контроля. Напротив, у лиц с наибольшей длительностью терапии тестостерона был снижен риск смертности на 33% (ОР=0,67; 95% ДИ: 0,62–0,73) и ССС на 16% (ОР=0,84; 95% ДИ:

0,72–0,98) со значительной тенденцией по терциям ( $p < 0,0001$ ).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ретроспективно оценивались результаты терапии тестостероном 857 мужчин с сахарным диабетом 2 типа в течение 4 лет после базового измерения уровня тестостерона. Низкие исходные уровни общего и свободного тестостерона были связаны с повышенной смертностью от всех причин. Терапия тестостероном и использование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа были независимо связаны с более низкой смертностью от всех причин [38], при этом наибольшая польза от двух видов лечения отмечена у мужчин старшего возраста по сравнению с более молодыми [39].

Еще в одном крупном исследовании сравнивали частоту острого ИМ у 6355 мужчин в возрасте 66 лет и старше, получивших хотя бы одну инъекцию тестостерона, по сравнению с подобранной группой плацебо ( $n=19\ 065$ ) в течение 8 лет [40]. Исследование не показало увеличения общего числа событий, при этом у пациентов с наиболее высоким риском ИМ наблюдалось снижение числа событий и смертности на 31% (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,53–0,92) [40].

В ряде других исследований не продемонстрировано ни увеличения, ни снижения риска ССС на фоне терапии тестостероном у мужчин с возрастным гипогонадизмом. Так, F. Saad et al. [41], наблюдая 561 мужчину с гипогонадизмом ( $n=450$  в возрасте 32–65 лет и  $n=111$  в возрасте 66–84 лет) на фоне ТЗТ не обнаружили повышения риска ССС за 6 лет наблюдения ни в одной из возрастных групп, однако исследование было сфокусировано на урологических симптомах. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 790 мужчин в возрасте 65 лет и старше с возрастным гипогонадизмом также не было показано увеличения или снижения риска ССС, однако опять же исследование сфокусировано на сексуальной функции и физических параметрах [42]. В небольшом ретроспективном когортном исследовании [7] у 165 мужчин старше 40 лет с гипогонадизмом, получавших

терапию тестостероном, и 210 мужчин аналогичного возраста, не получавших этой терапии, показано нейтральное влияние экзогенного тестостерона на риск ССС.

Мета-анализ 39 рандомизированных контролируемых исследований [43] не показал негативного влияния терапии тестостероном у мужчин на риск ИМ, инсульта или смертность. И наконец, 20 наблюдательных исследований со средним периодом наблюдения 0,73–10,3 года не показали увеличения риска смертности и ССС на фоне терапии тестостероном [44]. Подобные противоречия отмечены и при анализе рисков ВТЭ на фоне терапии тестостероном. В проспективном исследовании «случай–контроль» у 30 572 мужчин в возрасте 40 лет и старше не было показано связи между ТЗТ и риском ВТЭ [45]. В ретроспективном когортном исследовании у 60 553 мужчин, получавших терапию тестостероном, также не было выявлено связи между экзогенным тестостероном и риском глубокого венозного тромбоза и тромбоза легочной артерии [46].

В когортном анализе 102 650 мужчин, получавших тестостерон, и 102 650, не получавших, а также в анализе «случай–контроль» 2785 пациентов, получавших тестостерон, и 11 119, не получавших его, риски ВТЭ на фоне терапии тестостероном статистически значимо не повышались [47]. В противоположность этим данным, исследование С. Martínez et al. [48] продемонстрировало повышение риска ВТЭ на фоне терапии тестостероном у мужчин (средний возраст – 64,8 года) на 25% (сОР=1,25; 95% ДИ: 0,94–1,66) у получавших против не получавших. Авторы отметили, что повышение риска было наибольшим в первые 6 месяцев терапии (ОР=1,63; 95% ДИ: 1,12–2,37). После 6 месяцев терапии риск ВТЭ не повышался (ОР=1,00; 95% ДИ: 0,68–1,47). Повышение риска отмечено как у мужчин с патологическим гипогонадизмом (ОР=1,52; 95% ДИ: 0,94–2,46), так и без него (ОР=1,88; 95% ДИ: 1,02–3,45).

R.F. Walker et al. [49] в исследовании 39 622 мужчин (средний возраст – 57,4 года) также выявили положительную ассоциацию между ТЗТ и риском ВТЭ.

После поправки на возраст использование терапии тестостероном во всех периодах наблюдения было связано с более высоким риском ВТЭ у мужчин с гипогонадизмом (отношение шансов [ОШ]=2,32; 95% ДИ: 1,97–2,74) и без (ОШ=2,02; 95% ДИ: 1,47–2,77). Среди мужчин без гипогонадизма точечная оценка для терапии тестостероном и риска ВТЭ в течение 3-месячного периода была выше для мужчин моложе 65 лет (ОШ=2,99; 95% ДИ: 1,91–4,68), чем для мужчин старшего возраста (ОШ=1,68; 95% ДИ: 0,90–3,14), хотя эта ассоциация не достигала статистической значимости ( $p=0,14$ ). Следует отметить, что в большинстве исследований, показавших нейтральное влияние ТЗТ на риск ССС, этот риск не оценивался в зависимости от длительности применения этой терапии.

Противоречивость и неоднородность результатов, оценивающих влияние ТЗТ на риск ССС, обусловлены рядом недостатков исследований, включающих ограниченное число пациентов, разные критерии отбора и определение гипогонадизма, дозу и путь введения тестостерона, продолжительность терапии, разные методы измерения тестостерона и статистической оценки полученных результатов.

#### Потенциальные механизмы связи терапии тестостероном с ССС

Известно, что атеросклероз и тромбоз коронарных артерий служат причиной ИМ [50]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M.J. Budoff et al. показана взаимосвязь терапии тестостероном и увеличения размера атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин в возрасте 65 лет и старше с возрастным гипогонадизмом [51]. В то же время другое исследование с аналогичным дизайном у пациентов старше 60 лет (средний возраст – 67,6 года) с сопутствовавшими заболеваниями не выявило взаимосвязи терапии тестостероном и прогрессирования субклинического атеросклероза, определяемого по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий и кальцификации коронарных артерий [52].

К возможным причинам повышения риска тромботических событий у пациентов, получающих ТЗТ, относят полицитемию и повышение гематокрита [53]. Установлено, что полицитемия встречается у 20% больных, получающих ТЗТ [53], однако причинно-следственной связи между полицитемией на фоне терапии тестостероном и повышением риска ССС впоследствии установлено не было. Также было описано, что терапия тестостероном может вызывать задержку жидкости у больных хронической сердечной недостаточностью и этот эффект имел прямую ассоциацию с возрастом [54].

Другой потенциальный механизм негативного влияния терапии тестостероном на повышение риска ССС у мужчин может быть опосредован повышением уровня эстрогенов. У мужчин тестостерон является основным источником эстрадиола плазмы, основным биологически активным эстрогеном, только 20% которого секретируется яичками [55]. Из факторов, влияющих на уровень эстрадиола в плазме мужчин, тестостерон является определяющим. Однако возрастное снижение уровня тестостерона почти не отражается на уровне эстрадиола в плазме в результате повышения активности ароматазы с возрастом и связанного с возрастом увеличения жировой массы [55]. Уровни свободного и биодоступного эстрадиола незначительно снижаются с возрастом, как и соотношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу, что свидетельствует о возрастной ароматизации тестостерона [55]. Известно, что снижение уровня тестостерона у мужчин сопровождается развитием висцерального ожирения [18, 19]. В жировой ткани экспрессируется ароматаза, конвертирующая андрогены в эстрогены [56]. Показана обратная корреляция уровня эндогенного тестостерона с эстрадиолом у мужчин с ожирением. В исследовании G. Schneider et al. [57] уровень тестостерона у мужчин с нормальной массой тела составлял  $519 \pm 42$  нг/дл, а у мужчин с морбидным ожирением —  $348 \pm 35$  нг/дл, при этом уровень эстрадиола был в 2 раза выше у мужчин с ожирением, чем у худых, несмотря на более низкие показатели тестостерона.

Терапия тестостероном у мужчин приводила к увеличению и плазменных уровней не только тестостерона, но и эстрадиола [58]. Особенно этот эффект может проявляться при супрафизиологических концентрациях тестостерона, наблюдаемых на фоне инъекционных форм тестостерона [59]. Повышенные уровни эстрадиола у мужчин независимо ассоциируются с дислипидемией [60], прогрессированием атеросклероза [61], инсультом [62] и ИМ [63–65].

Установлено, что на фоне терапии тестостероном уровни общего и свободного эстрадиола повышаются в большей степени у пожилых (59–75 лет), чем у молодых (19–35 лет) мужчин [66]. В исследованиях J.K. Amory et al. [67] и M. Schubert et al. [68] показано, что уровень эстрадиола на фоне терапии тестостероном значительно повышается в первый год терапии, особенно в первые 6 месяцев, что по времени совпадает с повышением риска как артериальной тромбоэмболии [9], так и ВТЭ [48], как это было продемонстрировано в клинических исследованиях. Снижение концентрации эстрадиола при увеличении продолжительности терапии можно объяснить уменьшением жировой ткани на фоне терапии тестостероном, что может приводить к уменьшению его ароматизации.

Исследование E.A. Jankowska et al. [69] продемонстрировало нелинейную U-образную зависимость смертности среди мужчин с ССЗ от уровня эстрадиола. Исследование показало, что у мужчин с уровнем эстрадиола 37,40 пг/мл или выше уровень смертности увеличился на 133%, тогда как у мужчин с уровнем эстрадиола ниже 12,19 пг/мл она увеличилась на 317%. Самый же низкий уровень смертности отмечен у мужчин с уровнем эстрадиола от 21,80 до 30,11 пг/мл. Аналогичная хронологическая взаимосвязь длительности приема эстрогенов и риска ВТЭ отмечена и у женщин, получавших как МГТ [70], так и эстроген-содержащие гормональные контрацептивы [71–74] (см. рисунок). В совокупности все эти данные позволяют предположить негативное влияние развивающейся гиперэстрогении на фоне терапии тестостероном в первые месяцы приема на сердечно-сосудистые осложнения у

пожилых мужчин. У женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы, эта взаимосвязь объяснялась наличием наследственных тромбофилий, которые клинически проявлялись в форме тромбозов в первые месяцы приема комбинированных оральные контрацептивов [75]. C.J. Glueck et al. [76] установили, что повышенный риск ВТЭ в первые месяцы терапии тестостероном у мужчин был также вызван наследственными тромбофилиями.

Механизмы, связывающие эстрогены с тромботическими событиями, могут быть связаны с маркерами активированной коагуляции, снижением уровня ингибиторов коагуляции и активацией резистентности к протеину С [77].

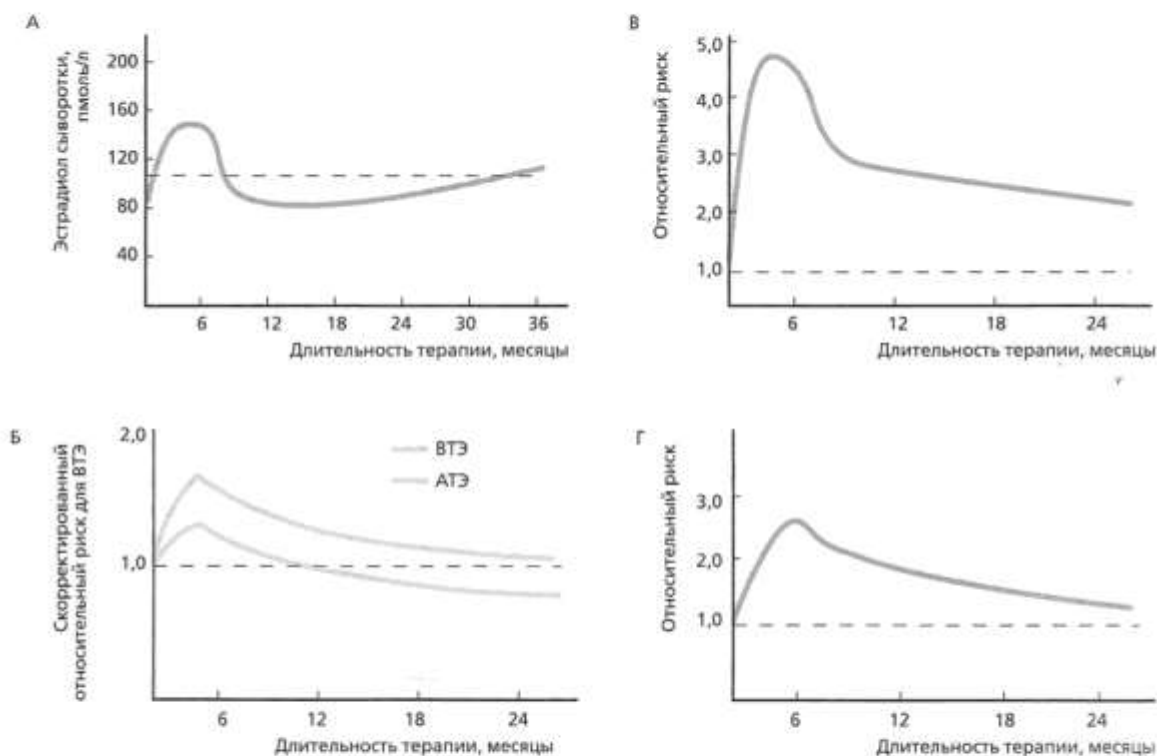
Таким образом, применение препаратов тестостерона мужчинами с гипогонадизмом, особенно на фоне ожирения, может приводить к увеличению не только плазменных концентраций тестостерона, но и эстрадиола. Эстрадиол оказывает негативное влияние на систему гемостаза, повышая риск гиперкоагуляции, что в совокупности с атеросклеротическим поражением коронарных артерий может повышать риск ИМ у пожилых мужчин аналогично тому, как это происходит у женщин в поздней менопаузе на фоне МГТ [78].

### Роль пути введения тестостерона при ТЗТ

Данные о влиянии различных форм тестостерона на риск ССЗ у мужчин также противоречивы. Терапия тестостероном чаще всего назначается в виде трансдермальных гелей, пластырей или внутримышечных инъекций, при этом каждая форма имеет свою скорость всасывания, потенциально влияющую на сердечно-сосудистые патофизиологические факторы [79].

В ретроспективном когортном исследовании [80], включившем 544 115 пользователей препаратов тестостерона (37,4% получали тестостерон в виде инъекций, 6,9% — в виде пластыря и 55,8% — в виде геля) установлено, что лица, получавшие инъекции, имели повышенный на 26% риск ССС (включая ИМ, нестабильную стенокардию и инсульт), на 16% повышенный риск

Рис. Риск тромбозов в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов у мужчин и экзогенных эстрогенов у женщин



А. Уровни эстрадиола у мужчин в зависимости от длительности терапии тестостероном. Адаптировано из: Amory J.K. et al. [67] и Schubert M. et al. [68].  
 Б. Риск артериальной (инфаркт миокарда и инсульт) и венозной тромбозов у мужчин в зависимости от длительности терапии тестостероном. Адаптировано из: Loo S.Y. et al. [9] и Martinez C. et al. [48].  
 В. Риски венозной тромбозов у пользовательниц эстроген-содержащих гормональных контрацептивов. Данные из [71–74].  
 Г. Риск венозной тромбозов у женщин в постменопаузе, принимающих эстроген-содержащую менопаузальную гормональную терапию. Адаптировано из: Renoux C. et al. [70].

Примечание. ВТЭ – венозная тромбозов, АТЭ – артериальная тромбозов.

госпитализации и на 34% повышенный риск смерти по сравнению с пользователями гелей. По сравнению с гелями пластыри не увеличивали риск ССС (ОР=1,10; 95% ДИ: 0,94–1,29), госпитализации (ОР=1,04; 95% ДИ: 1,00–1,08) или смерти (ОР=1,02; 95% ДИ: 0,77–1,33). Риск ВТЭ не зависел от пути введения тестостерона [80]. В исследовании, продемонстрировавшем увеличение числа ССС на фоне терапии тестостероном [2], не было выявлено зависимости от пути введения тестостерона (гели, пластыри, инъекции). В исследованиях, показавших краткосрочное повышение риска ВТЭ на фоне терапии тестостероном, также не было выявлено зависимости повышения риска от пути введения тестостерона [48, 49]. В свою очередь S.E. Borst и J.F. Yarrow [81], проана-

лизировав исследования по сердечно-сосудистым осложнениям терапии тестостероном, пришли к выводу, согласно которому инъекционные формы тестостерона безопаснее, чем гели и пластыри.

Таким образом, имеющиеся противоречивые данные не позволяют сделать вывод о наиболее оптимальном и безопасном пути введения тестостерона.

**Оптимальная концентрация тестостерона на фоне ТЗТ**

Важность достижения оптимальных уровней тестостерона на фоне ТЗТ продемонстрирована в исследовании R. Sharma et al. [82]. Для оценки риска ССС на фоне ТЗТ в ретроспективном когортном исследовании 83 010 мужчин-ветеранов (средний возраст

получавших тестостерон – 66,0 лет) с документально подтвержденным гипогонадизмом были разделены на 3 группы (Гр. 1 – ТЗТ с нормализацией уровней общего тестостерона, Гр. 2 – ТЗТ без нормализации уровней общего тестостерона и Гр. 3 – не получавших ТЗТ). Смертность от всех причин (ОР=0,44; 95% ДИ: 0,42–0,46), риск ИМ (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,63–0,93) и инсульта (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,43–0,96) были значительно ниже в группе Гр. 1 (n=43 931, средний возраст – 66 лет, средний период наблюдения – 6,2 года) по сравнению с Гр. 3 (n=13 378, средний возраст – 66 лет, средний период наблюдения – 4,7 года). Точно также смертность от всех причин (ОР=0,53; 95% ДИ: 0,50–0,55), риск ИМ (ОР=0,82; ДИ: 0,71–0,95) и инсульта (ОР=0,70; 95%

ДИ: 0,51–0,96) были значительно ниже в Гр. 1 по сравнению с Гр. 2 ( $n=25\ 701$ ; средний возраст 66 лет, средний период наблюдения – 4,6 года). Не было разницы в риске ИМ или инсульта между Гр. 2 и Гр. 3. Таким образом, в этом когортном исследовании с большим периодом наблюдения нормализация уровней общего тестостерона на фоне ТЗТ была связана со значительным снижением общей смертности, ИМ и инсульта [82].

В исследовании с аналогичным дизайном [83] оценивали риск рецидива ИМ и общую смертность среди пациентов с перенесенным ИМ на фоне терапии тестостероном. Точно так же общая смертность снижалась только в группе пациентов, достигших нормальных показателей тестостерона, а риск повторного ИМ был одинаковым во всех 3 группах [83].

На сегодняшний день не существует единой точки зрения об оптимальной концентрации общего тестостерона на фоне ТЗТ у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом. По мнению экспертов, отраженному в клинических рекомендациях AUA [84], следует использовать минимальную дозировку тестостерона, необходимую для достижения нормального физиологического диапазона тестостерона в 450–600 нг/дл, что является средним уровнем нормального диапазона для большинства лабораторий. Авторы признают, что для определения этого среднего диа-

пазона могут потребоваться возрастные поправки, однако с практической точки зрения диапазон 450–600 нг/дл приемлем для всех возрастных групп. Достижение уровня тестостерона в этом окне должно облегчить любые симптомы, которые действительно связаны с дефицитом тестостерона [85, 86].

### Заключение

Таким образом, ТЗТ может усугублять сердечно-сосудистую патологию у некоторых пациентов с субоптимальными уровнями тестостерона. В целом риск ССС на фоне ТЗТ невелик и ограничен недавними пользователями. Вероятнее всего, у мужчин в отличие от женщин сложно будет выделить определенный временной интервал, после которого применение препаратов тестостерона будет иметь больше рисков, чем преимуществ, т.к. у большинства женщин менопауза наступает в возрасте 50–52 лет [87], в то время как у мужчин наблюдаются индивидуальные различия в сроках наступления возрастного андрогенного дефицита, обусловленные главным образом половой конституцией. Соответственно, и скорость прогрессирования атеросклероза будет различаться у разных мужчин одного и того же возраста в зависимости от выраженности дефицита тестостерона и генетических факторов. В то же время наибольшие риски, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, отмечены у мужчин старше 60–65 лет.

Также необходимы маркеры, предсказывающие развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне ТЗТ. Измерение уровня эстрадиола и определение его безопасных пороговых концентраций в первые 6 месяцев ТЗТ могут быть ключом к решению проблемы сердечно-сосудистых осложнений андроген-заместительной терапии при возрастном гипогонадизме. Помимо этого необходимо определять группы риска пациентов, у которых такие осложнения наиболее вероятны. Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, может быть целесообразным для пациентов с семейным анамнезом тромбозов. В свою очередь, чем раньше при возрастном андрогенном дефиците будет начата терапия тестостероном, тем больше преимуществ и меньше рисков она будет иметь. Это трудновыполнимая задача, т.к. в настоящее время популяционный скрининг возрастного гипогонадизма у мужчин не рекомендован [88]. Требуются исследования с хорошим дизайном и большой выборкой пациентов, чтобы подтвердить или опровергнуть как «временную», так и «эстрогеновую» гипотезу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G., et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109–22. Doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
- Vigen R., O'Donnell C.I., Baron A.E., et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310(17):1829–36. Doi: 10.1001/jama.2013.280386. Erratum in: *JAMA.* 2014 Mar 5;311(9):967.
- Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014;9(1):e85805. Doi: 10.1371/journal.pone.0085805.
- Baillargeon J., Kuo Y.F., Westra J.R., et al. Testosterone Prescribing in the United States, 2002–2016. *JAMA.* 2018;320(2):2002. Doi: 10.1001/jama.
- Cheetham T.C., An J., Jacobsen S.J., et al. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):491–99. Doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7999.
- Shores M.M. Testosterone treatment and cardiovascular events in prescription database studies. *Asian J Androl.* 2018;20(2):138–44. Doi: 10.4103/aja.aja\_25\_17.
- Pantalone K.M., George J., Ji X., et al. Testosterone replacement therapy and the risk of adverse cardiovascular outcomes and mortality. *Basic Clin Androl.* 2019;29:5. Doi: 10.1186/s12610-019-0085-7.
- Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W., et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2050–58. Doi: 10.1210/jc.2011-2591.
- Loo S.Y., Azoulay L., Nie R., et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Testosterone Replacement Therapy Among Aging Men with Low Testosterone Levels: A Cohort Study. *Am J Med.* 2019;132(9):1069–77.e4. Doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.022.
- Beral V., Gaitskell K., et al. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;385(9980):1835–42. Doi: 10.1016/

- S0140-6736(14)61687-1.
11. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33. Doi: 10.1001/jama.288.3.321.
  12. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465–77. Doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA*. 2008;299(12):1426.
  13. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927–38. Doi: 10.1001/jama.2017.11217.
  14. Barrett-Connor E. Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am. J. Epidemiol.* 2007;166(5):506–10. Doi: 10.1093/aje/kwm214.
  15. Hodis H.N., Collins P., Mack W.J., et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012;15(3):217–28. doi: 10.3109/13697137.2012.656401.
  16. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update*. 2006;12(5):483–97. Doi: 10.1093/humupd/dml028.
  17. Gao Z., Chen Z., Sun A., et al. Gender differences in cardiovascular disease. *Med Nov Tech Dev*. 2019;(4):100025.
  18. Kapoor D., Jones T.H. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs Aging*. 2008;25:357–69.
  19. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L., et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3403–10. Doi: 10.1210/jc.2008-0054.
  20. Hackett G. Metabolic Effects of Testosterone Therapy in Men with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Sex Med Rev*. 2019;7(3):476–90. Doi: 10.1016/j.sxmr.2018.12.004.
  21. Jones T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(8):496–503. Doi: 10.1016/j.tem.2010.03.002.
  22. Webb C.M., Collins P. Role of Testosterone in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol*. 2017;12(2):83–7. Doi: 10.15420/ecr.2017.21:1.
  23. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E., et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116(23):2694–701. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005.
  24. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):68–75. Doi: 10.1210/jc.2007-1792.
  25. Akishita M., Hashimoto M., Ohike Y., et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):232–36. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.037.
  26. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B., et al. Sex Hormones and Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study and Meta-Analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):69–78. Doi: 10.1210/jc.2015-2687.
  27. Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., et al. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med*. 2018;15(9):1260–71. Doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
  28. Shores M.M., Biggs M.L., Arnold A.M., et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2061–68. Doi: 10.1210/jc.2013-3576.
  29. Haring R., Teng Z., Xanthakis V., et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 2013;78(4):629–34. Doi: 10.1111/cen.12013.
  30. Collet T.H., Ewing S.K., Ensrud K.E., et al. Endogenous Testosterone Levels and the Risk of Incident Cardiovascular Events in Elderly Men: The MrOS Prospective Study. *J Endocr Soc*. 2020;4(5):bvaa038. Doi: 10.1210/jendso/bvaa038.
  31. Luo S., Yeung Sh.L.A., Zhao J.V., et al. Association of genetically predicted testosterone with thromboembolism, heart failure, and myocardial infarction: mendelian randomisation study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;364:1476. Doi: 10.1136/bmj.1476.
  32. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Schnohr P., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):297–305. Doi: 10.1111/jth.12484.
  33. Roetker N.S., MacLehose R.F., Hoogeveen R.C., et al. Prospective Study of Endogenous Hormones and Incidence of Venous Thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1940–50. Doi: 10.1055/s-0038-1673613.
  34. Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*. 2013;75(3):282–8. Doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012.
  35. Yeap B.B. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. *Asian J Androl*. 2018;20(2):109–14. Doi: 10.4103/aja.aja\_50\_17.
  36. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):E9–18. Doi: 10.1210/jc.2013-3272.
  37. Wallis C.J., Lo K., Lee Y., et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2016;4(6):498–506. Doi: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1.
  38. Hackett G.I., Ramachandran S., Strange R., et al. Statin, testosterone and PDE5i and age-related mortality in type 2 diabetes. *World J Diab*. 2017;8:104–11. Doi: 10.4239/wjdv8.i3.104.
  39. Hackett G., Heald A.H., Sinclair A., et al. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *Int J Clin Pract*. 2016;70:244–53. Doi: 10.1111/ijcp.12779.
  40. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F., et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1138–44. Doi: 10.1177/1060028014539918.
  41. Saad F., Yassin A., Haider A., et al. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. *Korean J Urol*. 2015;56(4):310–17. Doi: 10.4111/kju.2015.56.4.310.
  42. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611–24. Doi: 10.1056/NEJMoa1506119.
  43. Alexander G.C., Iyer G., Lucas E., et al. Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2017;130(3):293–305.



- Doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.017.
44. Qaseem A., Horwath C.A., Vijan S., et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;172:126–33. Doi: 10.7326/M19-0882.
  45. Baillargeon J., Urban R.J., Morgentaler A., et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1038–45. Doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012.
  46. Sharma R., Oni O.A., Chen G., et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. *Chest.* 2016;150(3):563–71. Doi: 10.1016/j.chest.2016.05.007.
  47. Li H., Benoit K., Wang W., et al. Association between Use of Exogenous Testosterone Therapy and Risk of Venous Thrombotic Events among Exogenous Testosterone Treated and Untreated Men with Hypogonadism. *J Urol.* 2016;195(4 Pt. 1):1065–72. Doi: 10.1016/j.juro.2015.10.134.
  48. Martinez C., Suissa S., Rietbrock S., et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ.* 2016;355:i5968. Doi: 10.1136/bmj.i5968.
  49. Walker R.F., Zakai N.A., Mactehose R.F., et al. Association of Testosterone Therapy With Risk of Venous Thromboembolism Among Men With and Without Hypogonadism. *JAMA. Intern Med.* 2020;180(2):190–97. Doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5135.
  50. Otsuka F., Yasuda S., Noguchi T., et al. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(4):396–408. Doi: 10.21037/cdt.2016.06.01.
  51. Budoff M.J., Ellenberg S.S., Lewis C.E., et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA.* 2017;317(7):708–16. Doi: 10.1001/jama.2016.21043.
  52. Basaria S., Harman S.M., Travison T.G., et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(6):570–81. Doi: 10.1001/jama.2015.8881.
  53. Drinka P.J., Jochen A.L., Cuisinier M., et al. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:899–901. Doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb05534.x.
  54. Chahla E.J., Hayek M.E., Morley J.E. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk factors modification. *Aging Male.* 2011;14(2):83–90. Doi: 10.3109/13685538.2010.541538.
  55. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., et al. Estradiol in elderly men. *Aging Male.* 2002;5(2):98–102.
  56. Cleland W.H., Mendelson C.R., Simpson E.R. Aromatase activity of membrane fractions of human adipose tissue stromal cells and adipocytes. *Endocrinol.* 1983;113(6):2155–60.
  57. Schneider G., Kirschner M.A., Berkowitz R., et al. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(4):633–38. Doi: 10.1210/jcem-48-4-633.
  58. Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G., et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4500–10. Doi: 10.1210/jcem.85.12.7045.
  59. Bang A.K., Jørgensen N., Rajpert-De Meyts E., et al. UGT2B17 Genotype and the Pharmacokinetic Serum Profile of Testosterone during Substitution Therapy with Testosterone Undecanoate. A Retrospective Experience from 207 Men with Hypogonadism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2013;4:94. Doi: 10.3389/fendo.2013.00094.
  60. Wranicz J.K., Cygankiewicz I., Rosiak M., et al. The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2005;101(1):105–10. Doi: 10.1016/j.ijcard.2004.07.010.
  61. Twisten A., Hulthe J., Wallenfeldt K., et al. Circulating Estradiol Is an Independent Predictor of Progression of Carotid Artery Intima-Media Thickness in Middle-Aged Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4433–7. Doi: 10.1210/jc.2006-0932.
  62. Abbott R.D., Launer L.J., Rodriguez B.L., et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurol.* 2007;68(8):563–68. Doi: 10.1212/01.wnl.0000254473.88647.ca.
  63. Tripathi Y., Hegde M. Serum estradiol and testosterone levels following acute myocardial infarction in men. *Ind J Physiol Pharmacol.* 1998;42:291–94.
  64. Mohamad M.J., Mohammad M.A., Karayyem M., et al. Serum levels of sex hormones in men with acute myocardial infarction. *Neur Endocrinol Lett.* 2007;28(2):182–86.
  65. Aparna R.R., Rajeswari D.R., Ramalingam K., et al. Estradiol and lipid levels in men with acute myocardial infarction. *Int J Res Med Sci.* 2020;8:989–92.
  66. Lakshman K.M., Kaplan B., Travison T.G., et al. The effects of injected testosterone dose and age on the conversion of testosterone to estradiol and dihydrotestosterone in young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3955–64. Doi: 10.1210/jc.2010-0102.
  67. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A., et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):503–10. Doi: 10.1210/jc.2003-031110.
  68. Schubert M., Minnemann T., Hübler D., et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5429–34. Doi: 10.1210/jc.2004-0897.
  69. Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B., et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA.* 2009;301(18):1892–901. Doi: 10.1001/jama.2009.639.
  70. Renoux C., Dell'Aniello S., Brenner B., et al. Bias from depletion of susceptibles: the example of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017;26(5):554–60. Doi: 10.1002/pds.4197.
  71. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995;346(8990):1575–82.
  72. Spitzer W.O. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2003;25(12):1011–18. Doi: 10.1016/s1701-2163(16)30342-5.
  73. Dinger J.C., Heinemann L.A., Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344–54. Doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.019.
  74. van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandembroucke J.P., et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921. Doi: 10.1136/bmj.b2921.
  75. Bloemenkamp K.W., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M., et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med.* 2000;160(1):49–52. Doi: 10.1001/

- archinte.160.1.49.
76. Glueck C.J., Goldenberg N., Wang P. Thromboembolism peaking 3 months after starting testosterone therapy: testosterone-thrombophilia interactions. *J Investig Med.* 2017;66(4):733–38. Doi: 10.1136/jim-2017-000637.
77. Sandset PM., Høibraaten E., Ellertsen A.L., et al. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl. 2):S70–73. Doi: 10.1016/S0049-3848(09)70015-5.
78. Costello B.T., Sprung K., Coulter S.A. The Rise and Fall of Estrogen Therapy: Is Testosterone for «Menopause» Next? *Tex Heart Inst J.* 2017;44(5):338–40. Doi: 10.14503/THIJ-17-6360.
79. Shoskes J.J., Wilson M.K., Spinner M.L. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol.* 2016;5(6):834–43. Doi: 10.21037/tau.2016.07.10.
80. Layton J.B., Meier C.R., Sharpless J.L., et al. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1187–96. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1248.
81. Borst S.E., Yarrow J.F. Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(12):E1035–42. Doi: 0.1152/ajpendo.00111.2015.
82. Sharma R., Oni O.A., Gupta K., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2706–15. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
83. Oni O.A., Dehkordi S.H.H., Jazayeri M.A., et al. Relation of Testosterone Normalization to Mortality and Myocardial Infarction in Men With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2019;124(8):1171–78. Doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.019.
84. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E., et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423–32. Doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
85. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536–59. Doi: 10.1210/jc.2009-2354.
86. Khera M., Broderick G.A., Carson C.C., et al. Adult-Onset Hypogonadism. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):908–26. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.022.
87. Stepaniak U., Szafraniec K., Kubinova R., et al. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations; the HAPIEE study. *Maturitas.* 2013;75(1):87–93. Doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.008.
88. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715–44. Doi: 10.1210/jc.2018-00229.

Поступила / Received: 04.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

**Автор для связи:** Сергей Сергеевич Апетов, к.м.н., врач-эндокринолог, акушер-гинеколог, ООО «Центр эндокринного здоровья», Челябинск, Россия; apetov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

**Corresponding author:** Sergey S. Apetov, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Obstetrician-Gynecologist, Endocrine Health Center, Chelyabinsk, Russia; apetov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8053-8561>

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.57-62>

### Материнский сепсис: новое международное определение – новые возможности для улучшения исходов

Н.А. Габитова<sup>1</sup>, А.Г. Кедрова<sup>1</sup>, М.А. Захарова<sup>2</sup>, Т.Н. Белоусова<sup>3</sup>, О.Н. Кучерова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, кафедра акушерства и гинекологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр «Вэссел клиник», Москва, Россия

<sup>3</sup> Видновский перинатальный центр, Московская область, Видное, Россия

<sup>4</sup> Родильный дом городской клинической больницы им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

### Maternal sepsis: a new international definition – new opportunities to improve outcomes

N.A. Gabitova<sup>1</sup>, A.G. Kedrova<sup>1</sup>, M.A. Zakharova<sup>2</sup>, T.N. Belousova<sup>3</sup>, O.N. Kucherova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies FMBA, Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Center «Vessel Clinic», Moscow, Russia

<sup>3</sup> Vidnovsky Perinatal Center, Moscow region, Vidnoye, Russia

<sup>4</sup> Maternity Hospital of the City Clinical Hospital n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

**Обоснование.** Материнский сепсис – междисциплинарная проблема, одна из определяющих уровень перинатальной и материнской смертности в мире. Единая терминология позволяет унифицировать тактику в диагностике, терапии и ведении беременных, рожениц и родильниц, способствуя улучшению исходов. В обзоре приведены эпидемиологические данные структуры акушерского сепсиса последних лет в мире, который является одной из основных причин материнской смертности (в среднем 11%, в России – 3,6%), обозначены вновь появившиеся причины его роста (увеличение числа родов в мегаполисах, их концентрация в крупных родовспомогательных учреждениях и повышение уровня кесарева сечения), социальная значимость и нерешенные на сегодняшний день проблемы для стран с любым уровнем экономики, такие как отсутствие четкого определения материнского сепсиса, его критериев, откуда неточности в эпидемиологических оценках, задержки своевременной диагностики и лечения.

**Заключение.** Разработка стандартизированных диагностических критериев материнского сепсиса в соответствии с изменениями, присущими беременности, будет способствовать высокоэффективным стратегиям снижения влияния этих состояний на здоровье матерей во всем мире.

**Ключевые слова:** инфекция, сепсис, беременность, послеродовой период

**Для цитирования:** Габитова Н.А., Кедрова А.Г., Захарова М.А., Белоусова Т.Н., Кучерова О.Н. Материнский сепсис: новое международное определение – новые возможности для улучшения исходов. Фарматека. 2022;29(6):57–62. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.57-62

**Background.** Maternal sepsis is an interdisciplinary problem that determines the perinatal and maternal mortality level worldwide. A unified terminology makes it possible to unify tactics in the diagnosis, therapy and management of pregnant women, women in childbirth and puerperas, contributing to improved outcomes. The review presents epidemiological data on the structure of obstetric sepsis in recent years in the world, which is one of the main causes of maternal mortality (11% - on average, 3.6% - in Russia), the newly emerging causes of its growth (an increase in the number of births in megacities, their concentration in large obstetric institutions and an increase in the caesarean section rate), social significance and unresolved problems for countries with any level of economy, such as the lack of a clear definition of maternal sepsis, its criteria, and therefore, inaccuracies in epidemiological estimates, delays in timely diagnosis and treatment.

**Conclusion.** The development of standardized diagnostic criteria for maternal sepsis according to the changes commonly found in pregnancy will facilitate high effective strategies for reduction of the impact of these conditions on maternal health worldwide.

**Keywords:** infection, sepsis, pregnancy, postpartum period

**For citations:** Gabitova N.A., Kedrova A.G., Zakharova M.A., Belousova T.N., Kucherova O.N. Maternal sepsis: a new international definition – new opportunities to improve outcomes. Farmateka. 2022;29(6):57–62. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.57-62

### Введение

Обсуждать тему септических осложнений в акушерстве – задача сложная и неблагодарная. Отсутствие единых классификаций, терминологии, невозможность транспонирования на

акушерских пациенток закономерно – все это до сих пор не дает возможности создать универсальные рекомендации по ведению беременных, рожениц и родильниц с септическими осложнениями и, соответственно,

гических подходах в разных странах – все это до сих пор не дает возможности создать универсальные рекомендации по ведению беременных, рожениц и родильниц с септическими осложнениями и, соответственно,

минимизировать материнские потери от них. Эта цель остается нерешенной как в беднейших, так и в самых благополучных странах. Острота проблемы возросла в связи с изменениями, которые принесла в мир пандемия COVID-19. Задача данной статьи – описать существующие на сегодня в разных странах подходы к разработке терминологии, определения и классификации септических акушерских состояний, поскольку от этого зависит диагностическая и лечебная тактика ведения пациенток.

### Эпидемиология акушерского сепсиса и материнской смертности

Во всем мире инфекции во время беременности и в послеродовом периоде являются третьей по распространенности причиной материнской смертности (МС), составляя в ее структуре около 11% [1].

Данные бразильских ученых показывают, что послеродовый сепсис является одной из пяти основных причин МС во всем мире и составляет от 10 до 15% смертей в ее структуре [2–4]. Американские исследователи утверждают, что на послеродовые инфекции приходится 19% МС после мертворождения и 34% – после спонтанных или индуцированных аборт [5].

Если говорить об изолированном вкладе сепсиса в структуру МС, то эти показатели в мире весьма неоднородны [6]. Обусловленная инфекцией МС значимо выше в странах с низким и средним уровнями дохода (10,7%, а в Южной Азии до 13,7%) [7–9] по сравнению со странами с высоким уровнем дохода (4,7%) [10–12]. Несмотря на то что материнские инфекции реже встречаются в странах НИС (high income countries), они все еще остаются там важной причиной МС [13]. Отдельные инфекции также служат значимой косвенной причиной МС (малярия, лихорадка денге, пиелонефрит, гриппоподобные заболевания и ВИЧ/СПИД) [14].

Отечественная и зарубежная статистика свидетельствует о постоянном росте уровня материнского сепсиса с летальным исходом. МС от сепсиса в 2003–2005 гг. составила 0,85

случая на 100 тыс. новорожденных, в 2006–2008 гг. – 1,13 на 100 тыс. новорожденных [15]. В России смерть рожениц и родильниц, связанная с сепсисом в структуре МС, достигает 3,6% [16]. Отчего это происходит?

### Недооценка распространенности сепсиса и ее причины

Судьбоносные достижения медицины прошлого века (мытьё рук, антибиотики) [13] оказали существенное влияние на снижение уровня МС инфекционного генеза; однако сепсис по-прежнему служит фактором, во многом его определяющим, и истинная частота инфекционных осложнений у беременных, рожениц и родильниц остается неизвестной.

Являясь апогеем реализации инфекции, сепсис включает собственно инфекцию с реакцией организма на ее внедрение и дисфункцию органов: широкий спектр патогенов, обуславливающих сепсис, имеет множественные клинические проявления и способен вызывать жизнеугрожающие реакции в различных органах и системах [6]. Беременные и родильницы в большей степени предрасположены к развитию инфекций и сепсиса по сравнению с небеременными вследствие гестационных изменений и иммуносупрессии [7]. Сами по себе гестационные изменения (гипердинамическое кровообращение, тахикардия, гипоксия, гиперкоагуляция и прочие), тяжелая физическая нагрузка во втором периоде родов, инвазии и оперативные вмешательства в родах, а также кровопотеря могут скрывать симптомы инфекции и сепсиса [8, 17], что ведет к задержкам в его диагностике и лечении [18].

Вероятно, неточности в формулировках септических осложнений и привели к расхождениям показателей заболеваемости и смертности этих пациенток в разных регионах [6, 7, 19]. Данные о распространенности акушерского сепсиса в странах с НИС неоднородны: от 9 до 49 на 100 тыс. родов в год в зависимости от определения сепсиса в этой стране и численности ее населения [20]. Исходом сепсиса в странах с НИС (где

его формулировка предполагала полиорганную недостаточность) в начале 2000-х гг. была МС в 20–40% случаев [10], однако по данным более поздних исследований этот показатель составил уже 8% [11], а при септическом шоке – 14% [7]. В странах Азии и Африки уровень МС от послеродовой инфекции варьируется в очень широких пределах от 4 до 50% [21]. Отсутствие данных из многих стран с низким и средним уровнями доходов затрудняет определение заболеваемости в них [9]. Кроме того, неоднородность показателей материнской септической заболеваемости и смертности можно связать еще и со сложностями в стандартизации определения сепсиса для взрослых вообще и материнского сепсиса в частности. Хотя такие попытки неоднократно предпринимались, возможность применения предлагаемых критериев у беременных женщин не совсем ясна [6, 22–24].

### Отдельная проблема – сепсис родильниц

В большинстве стран послеродовый период определяется как шесть недель (42 дня) после родов в соответствии с определением сепсиса у родильниц Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [25]. Однако даже по этому поводу согласия нет: так, в Бразилии, например, послеродовый период начинается с отслойки плаценты и продолжается до года после родов. Его даже называют «четвертый триместр беременности», а для родильниц разрабатываются рекомендации на весь послеродовый год [2–4].

Еще одна грань проблемы – оценка масштабов и структуры материнского сепсиса, возникающего после выписки из родильного дома. Возможности для этого весьма ограничены, поскольку данные опубликованных исследований ориентированы на определенные критерии включения, интервалы наблюдения непродолжительны и т.д. [7, 26]. Поскольку инфекции дебютируют после выписки из роддома, а сокращение сроков госпитализации препятствует их выявлению [27], вклад материнского сепсиса и смертей, им обусловленных, может

быть недооценен. В связи с этим интересно исследование из Национальной базы данных о повторных госпитализациях (NRD – National Readmissions Database) США 2013–2016 гг., где проанализированы выписки из стационаров всех налогоплательщиков 27 штатов (это составляет 57,8% населения США и позволяет фиксировать повторные госпитализации даже при изменении страховки) [28]. Дизайн исследования, исключая пациенток с внематочной беременностью, пузырным заносом и абортми, фиксировал все повторные однократные или множественные госпитализации после живого и мертворождения, что гарантировало 42-дневное наблюдение [29]. Авторы определяли сепсис, используя диагностические коды для тяжелого сепсиса и септического шока или одновременные коды для сепсиса и острой органной дисфункции [25]. Материнский сепсис определялся как сепсис, возникший при госпитализации по поводу родов или при повторной госпитализации в течение 42 дней после родов. МС определялась как госпитальная смертность, наступившая после родов или в течение 42 дней после выписки из родильного отделения. МС считалась связанной с сепсисом, если обе эти позиции совпадали. NRD не учитывает данных о домашних родах или внебольничных смертях, что служит ограничением исследования [28].

За указанный период зарегистрировано 5 957 678 родов, 32,5% из которых произошли путем кесарева сечения (КС). Было диагностировано 2905 родов, осложненных сепсисом, – 0,044% (95% ДИ: 0,037–0,040%): в 49,8% (95% ДИ: 47,7–52,0%) сепсис определен во время госпитализации в родах и в 50,2% (95% ДИ: 48,1–52,4%) после выписки из роддома. Повторная госпитализация с сепсисом произошла в среднем через 13,6 (SD 11,2) дня после выписки.

Сепсис, возникший после выписки из роддома, по сравнению с сепсисом во время госпитализации в родах диагностирован у женщин с меньшим грузом сопутствовавших заболеваний, реже был связан с КС, чаще выявлялся у пациенток с более высоким процен-

том острой почечной недостаточности и с более низким процентом инфекции мочевого пузыря.

Всего за указанный период зарегистрировано 408 МС (0,007%, 95% ДИ: 0,006–0,007%). Из них 74,4% во время госпитализации в родах и 25,6% после выписки из роддома [29]. Из всех МС 22,6% были связаны с сепсисом, 17,3% произошли во время госпитализации в родах и 38,1% – после выписки из роддома. Исследователи делают следующий вывод: послеродовой сепсис произошел в 0,04% родов в США, и в 23% случаев МС была связана с сепсисом. Значительный процент обоих исходов произошел после выписки из родовспомогательного учреждения. Полученные результаты подчеркивают важность настороженности в диагностике сепсиса, необходимость повышения осведомленности о нем для профилактики МС, особенно после выписки, поскольку неадекватная оценка тяжести инфекционного состояния самой родильницы, членами ее семьи и даже медицинскими работниками – один из серьезных барьеров для снижения МС, связанной с сепсисом [7].

### Сложности в формулировке определения акушерского сепсиса

На сегодняшний день существует широкий спектр определений, используемых для описания материнского сепсиса. Большинство источников использует старые определения сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока для идентификации взрослых пациентов с сепсисом. Однако в акушерстве термин «сепсис» часто применяют для обозначения инфекционной заболеваемости вообще. Существуют также различия в классификации инфекций. Некоторые определения включают только инфекции половых путей (хориоамнионит, эндометрит), другие – инфекции из различных систем органов, например пневмония или случайные инфекции – малярия. В большинстве исследований сообщалось о сепсисе беременных, рожениц и родильниц, отдельно выделялись послеработные септические осложнения [24]. Подобная стратификация

принципиальна в клинической практике для выработки единой тактики в диагностике, адекватной и своевременной терапии и послеродовом ведении.

Несомненно, наличие/отсутствие универсальных определений акушерского сепсиса имеет эпидемиологические последствия: несогласованность в этом вопросе затрудняет оценку реального вклада материнского сепсиса в структуру заболеваемости и не позволяет проводить сравнения в разных условиях (лечебных учреждениях, государствах) [24]. \*

За последние годы само определение сепсиса и септического шока менялось неоднократно. В феврале 2016 г. Третий международный консенсус по сепсису определил его как вызванную инфекцией опасную для жизни дисфункцию органов [6]. Согласно принятому на сегодняшний день определению, сепсис у взрослых – это угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой служит дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [6]. Тогда как «материнский сепсис – это опасное для жизни состояние, определяемое как дисфункция органов в результате инфекции во время беременности, родов, после аборта или послеродового периода». Такое определение предлагают авторы исследования [4]. Оно вполне согласуется с определением сепсиса у взрослых, поскольку рассматривает сепсис как следствие дисрегуляторной опасной для жизни реакции на инфекцию. Данное определение соответствует также определению материнской заболеваемости ВОЗ, сформулированному как «любое состояние здоровья, приписываемое беременности и родам и/или осложняющее их, которое оказывает негативное влияние на благополучие и/или функционирование женщины» [30].

Что касается инфекционных заболеваний, определение инфекций, связанных с беременностью, включает инфекции половых путей (например, хориоамнионит и эндометрит), венерические инфекции (например, мастит, абсцесс молочной железы, пиелонефрит, столбняк), а также другие материнские инфекции, осложня-

ющие беременность: ВИЧ, малярия, инфекции, передаваемые половым путем, другие грибковые и вирусные инфекции и безусловно COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-COV-2, распространившееся по всему миру и объявленное пандемией в марте 2020 г. [31]. Родильницы имеют предрасположенность к инфекциям и обострению хронических заболеваний и считаются группой риска заражения COVID-19 [31]. Число исследований COVID-19 среди беременных и родильниц демонстрирует их экспоненциальный рост, однако из-за характера двух исследований (тематические исследования и ретроспективный анализ) данные еще весьма ограничены и многие вопросы остаются неясными [32]. По этой причине приоритетной задачей становится сбор разнообразных найденных доказательств и расширение исследований по данной теме.

#### **Причины и факторы риска материнского и раннего неонатального сепсиса**

Гестационные изменения в организме женщины (физиологические, иммунологические, механические) создают предрасположенность к распространению инфекций, особенно урогенитальных, инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), а также других репродуктивных инфекций (например, пневмонии) [33]. Многие системные инфекции чаще и тяжелее протекают во время беременности (малярия, туберкулез, грипп, герпес) [34].

Ряд исследователей основными факторами его риска называют поздний возраст матери, вспомогательные репродуктивные технологии, многоплодные и высокую частоту КС, подчеркивая, что абдоминальные роды – один из главных факторов послеродовых септических осложнений [35, 36]. По другим данным, подобный риск увеличивается у пациенток с высоким индексом массы тела, диабетом, гипертонией, иммунным конфликтом, бактериальным вагинозом, носительством стрептококка группы В и инфекциями, передаваемыми половым путем

[36]. Сюда же относят некоторые позиции акушерской патологии: преждевременные, запоздалые или затяжные роды, длительный безводный период, множественные вагинальные осмотры и инвазивный мониторинг в родах, мекониальные воды, оперативные вагинальные роды, ручное отделение и выделение плаценты [37].

Высокий инфекционный индекс при беременности повышает вероятность передачи возбудителя от матери ребенку и реализацию раннего неонатального сепсиса [38, 39], к факторам риска которого относят, например, колонизацию у беременной или родильницы стрептококка группы В, хориоамнионит, длительный безводный период или интранатальную лихорадку [1, 13]. Распространенность ранних лабораторно подтвержденных неонатальных инфекций у новорожденных от матерей с факторами риска заражения или подтвержденными инфекциями колеблется около 15% [13], при этом заболеваемость ранним неонатальным сепсисом составляет около 1–2%, достигая уровня смертности в 3% среди доношенных новорожденных и в 5 раз выше у новорожденных групп высокого риска [1].

Проблема роста частоты заболевания сепсисом и его диагностики у беременных и родильниц стала очевидной в последнее время, что связывают с увеличением числа родов в мегаполисах, их концентрацией в крупных родовспомогательных учреждениях и повышением уровня КС – все это факторы риска материнского и раннего неонатального сепсиса. Эти изменения могут реально увеличивать риск ИСМП, если они не будут сопровождаться улучшением качества медицинской помощи, современными мерами профилактики и терапии инфекции. Кроме того, ранняя выписка после родов, которая, с одной стороны, призвана снизить инфекционную заболеваемость в стационаре, с другой – способствует задержкам в диагностике и своевременном лечении как материнского, так и раннего неонатального сепсиса. И наконец, успехи в лечении неотложных акушерских состояний и ведении новорожденных высокого

риска (недоношенных, детей с пороками развития) сопряжены с ростом ИСМП, поскольку такие пациенты всегда подвержены инвазивным вмешательствам и длительной госпитализации (чаще в реанимации).

#### **Критерии сепсиса и оценка его тяжести**

Обязательные критерии для диагноза «сепсис» – это очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности [23]. При этом наличие/отсутствие системной воспалительной реакции во внимание не принимается в отличие от предыдущего определения, основанного на критериях SIRS (systemic inflammatory response syndrome) [7].

Для эффективной оценки тяжести органной дисфункции и прогнозирования смертности в стационаре предложена шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) [7]. Она включает оценку следующих систем органов: дыхания (PaO<sub>2</sub>), коагуляции (число тромбоцитов), печени (уровень билирубина), сердечно-сосудистой (среднее артериальное давление – АД, необходимая доза дофамина), мочевыделительной (уровень креатинина, диурез) и центральной нервной системы (шкала комы Глазго). Каждая позиция имеет весовой коэффициент от 0 до 4 баллов. Набор баллов по шкале SOFA ≥ 2 коррелирует с увеличением внутрибольничной летальности больше чем на 10% [7].

Проблемой, затрудняющей использование диагностических критериев сепсиса у беременных, рожениц и родильниц, являются физиологические изменения многих систем органов в различные сроки гестации (АД, PaO<sub>2</sub>, билирубин или креатинин), разноречивые данные об изменениях гомеостаза в родах и неоднозначные данные о скорости возвращения к норме констант организма в послеродовом периоде. Все это делает проблематичной возможность применения общедиagnostических критериев в акушерстве [40]. Так, тяжелая инфекция у беременных может сопровождаться минимальными клиническими проявлениями и терапевтические/хирургические методы диагностики должны применяться с осторожностью [3].

Многочисленные, разработанные в связи с этим системы прогнозирования развития тяжелого сепсиса не показали надежных результатов [41–42].

### Проблемы в диагностике и лечении сепсиса

Ключевые проблемы в диагностике и лечении сепсиса, требующие решения в ближайшее время, представлены недостаточной адаптацией компонентов диагностики по отношению к физиологии беременных и рожениц, отсутствием инструментов скрининга, несогласованными (в т.ч. терминологически) критериями раннего выявления сепсиса, недооценкой родов как фактора риска сепсиса и организационных инструментов диагностики сепсиса рожениц после выписки [43].

### Социальная значимость материнского сепсиса

Материнский сепсис, составляя значимую, зачастую предотвратимую часть МС, считается серьезной социально-экономической проблемой и сопровождается внушительными материальными затратами при сохраняющейся высокой смертности [15]. Социальная значимость МС от сепсиса и смертности от раннего неонатального сепсиса заключается еще и в том, что они служат индикатором проблем, связанных с некачественным оказанием медицинской помощи, в т.ч. с проблемами инфраструктуры, переполненности, нехватки чистой питьевой воды, кадрового дефицита в родовспомогательных учреждениях, с отсутствием мер профилактики [16].

### Заключение

Таким образом, актуальность проблемы материнского сепсиса очевидна и требует от врачей всех специальностей современных знаний по раннему выявлению и целенаправленной его терапии. Приоритет в создании и валидации инструментов, позволяющих разработать четкие и стандартизированные диагностические критерии материнского сепсиса и септического шока в соответствии с изменениями, присущими беременности, будет способствовать высокоэффективным стратегиям снижения влияния этих состояний на здоровье матерей во всем мире.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet. Glob Health.* 2014;2(6):e322–33. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Optimizing postpartum care. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):e140–50. Doi: 10.1097/aog.0000000000002633.
- Low N.K. Reconsidering postpartum care. *JOGNN.* 201;48:1–2. Doi: 10.1016/j.jogn.2018.12.001.
- Tully K.P., Stuebe A.M., Verbiest S.B. The fourth trimester: a critical transition period with unmet maternal health needs. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;37–41. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.032.
- Chan G.J., et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(8):e1001502. Doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.
- Ali A., Lamort R.F. Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy. *F1000Res.* 2019;8:F1000. Doi: 10.12688/f1000research.18736.1
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Acosta C.D., Knight M. Sepsis and maternal mortality. *Curr Opin Obstet. Gynecol.* 2013;25(2):109–16. Doi: 10.1097/GCO.0b013e32835e0e82.
- Bauer M.E., Bauer S.T., Rajala B., et al. Maternal physiologic parameters in relationship to systemic inflammatory response syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):535–41. Doi: 10.1097/AOG.0000000000000423.
- van Dillen J., Zwart J., Schutte J., et al. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(3):249–54. Doi: 10.1097/QCO.0b013e328339257c.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Sepsis in Pregnancy, Bacterial (Green-top Guideline No. 64a); 2012. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg64a/>. Accessed 10 Feb 2017.
- Kramer H.M., Schutte J.M., Zwart J.J., et al. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(6):647–53. Doi: 10.1080/00016340902926734.
- Anderson B.L. Puerperal group A streptococcal infection: beyond *semmelweis*. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):874–82. Doi: 10.1097/AOG.0000000000000175.
- Lumbiganon P., et al. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG.* 2014;121(Suppl. 1):32–9. Doi: 10.1111/1471-0528.12647.
- Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G., et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer. 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118(Suppl. 1):1–203. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x.
- Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 г. (методическое письмо). Под ред. Е.Н. Байбарной. М., 2015. 73 с. [Maternal mortality in the Russian Federation in 2014 (methodological letter). Ed. by E.N. Baibarina. M., 2015. 73 p. (In Russ.).]
- Buddeberg B.S., Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J.* 2015;91(1080):572–78. Doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133475.
- Morgan J., Roberts S. Maternal sepsis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(1):69–87. Doi: 10.1016/j.ogc.2012.11.007.
- Barton J.R., Sibai B.M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):689–706. Doi: 10.1097/AOG.0b013e328318263a52d.
- Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis: contemporary state and future challenges. *Infect Dis Ther.* 2014;3(2):175–89. Doi: 10.1007/s40121-014-0037-7.
- Dolea C., Stein C. Global burden of maternal sepsis in the year 2000. World Health Organization; 2003. Accessed 10 Feb 2017. Doi: 10.1186/s12978-017-0437-8.
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/

- SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644–55. Doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
23. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–38. Doi 10.1007/s00134-003-1662-x.
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
25. Bonet M., Nogueira Pileggi V., Rijken M.J., et al. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative Working Group, Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reprod Health*. 2017;14(1):67. Doi: 10.1186/s12978-017-0321-6.
26. Kendle A.M., Salemi J.L., Tanner J.P., Louis J.M. Delivery-associated sepsis: trends in prevalence and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):e391–391. Doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.002.
27. Yokoe D.S., Christiansen C.L., Johnson R., et al. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(5):83–41. Doi: 10.3201/eid0705.010511.
28. Hensley M.K., Bauer M.E., Admon L.K., et al. Incidence of Maternal Sepsis and Sepsis-Related Maternal Deaths in the United States. *JAMA*. 2019;322(9):890–92. Doi: 10.1001/jama.2019.9818.
29. Kuklina E.V., Whiteman M.K., Hillis S.D., et al. An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J*. 2008;12(4):469–77. Doi: 10.1007/s10995-007-0256-6.
30. Saccone G., Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):627–29. Doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.034.
31. Organización de los estados americanos. Introducción: La desigualdad y la pandemia del COVID-19 en las Américas. in: Organización de los estados americanos. *Guía Práctica de Respuestas Inclusivas y con Enfoque de Derechos ante el COVID-19 en las Américas*. Washington, DC: OEA, 2020. 103 p. [cited 2020 Sep 15]. URL: [http://www.oas.org/es/sadye/publicaciones/GUIA\\_SPA.pdf](http://www.oas.org/es/sadye/publicaciones/GUIA_SPA.pdf)
32. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Optimizing postpartum care. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e140–50. Doi: 10.1097/aog.0000000000002633.
33. Chou D., et al. Constructing maternal morbidity - towards a standard tool to measure and monitor maternal health beyond mortality. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:45. Doi: 10.1186/s12884-015-0789-4.
34. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2211–18. Doi: 10.1056/NEJMr1213566.
35. Barton J.R., Sibai B.M. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):689–706. Doi: 10.1097/AOG.0b013e318263a52d.
36. Allen V.M., O'Connell C.M., Liston R.M., Baskett T.F. Maternal morbidity associated with cesarean delivery without labor compared with spontaneous onset of labor at term. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):477–82. Doi: 10.1097/01.aog.0000215988.23224.e4.
37. Sharpe N. Postpregnancy genital tract and wound infections. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53(3):236–46. Doi: 10.1016/j.jmwh.2008.01.007.
38. Chan G.J., Lee A.C., Baqui A.H., et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(8):e1001502. doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.
39. Bellizzi S., Bassat Q., Ali M.M., et al. Effect of puerperal infections on early neonatal mortality: a secondary analysis of Six demographic and health surveys. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170856. Doi: 10.1371/journal.pone.0170856.
40. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Optimizing postpartum care. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e140–50. Doi: 10.1097/aog.0000000000002633.
41. Edwards S.E., Grobman W.A., Lappen J.R., et al. Modified obstetric early warning scoring systems (MOEWS): validating the diagnostic performance for severe sepsis in women with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):e5361–68. Doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.007.
42. Aarvold A.B., Ryan H.M., Magee L.A., et al. Multiple Organ Dysfunction Score Is Superior to the Obstetric-Specific Sepsis in Obstetrics Score in Predicting Mortality in Septic Obstetric Patients. *Crit Care Med*. 2016;45(1):e49–57. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002018.
43. Escobar M.F., Echavarría M.P., Zambrano M.A., et al. Maternal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;2(3):100149. Doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100149.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

Автор для связи: Наталия Алексеевна Габитова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Академии послдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Россия; gabitova\_nataliya@mail.ru; eLibrary SPIN: 4812-3600

Corresponding author: Natalia A. Gabitova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA, Moscow, Russia; gabitova\_nataliya@mail.ru; eLibrary SPIN: 4812-3600

#### ORCID:

Н.А. Габитова (N.A. Gabitova), <https://orcid.org/0000-0003-2278-2624>

А.Г. Кедрова (A.G. Kedrova), <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

М.А. Захарова (M.A. Zakharova), <https://orcid.org/0000-0003-3299-4743>



© Г.Б. Дикке, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.63-70>**Перинеометр – инструмент акушера-гинеколога XXI века**

Г.Б. Дикке

Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

**Perineometer – instrument of the gynecologist of the XXI century**

B. Dikke

Academy of Medical Education. F.I. Inozemtseva, St. Petersburg, Russia

**Обоснование.** Недостаточность тазового дна (НТД), характеризующаяся повреждением или слабостью мышц таза, затрагивает женщин любого возраста с распространенностью в среднем 50% и максимальным показателем в старшей возрастной группе (77%).

**Основные положения.** Среди консервативных методов лечения НТД первой линией терапии признаны тренировки мышц тазового дна (ТМТД). Важным условием выполнения упражнений является использование специального прибора – перинеометра iEASE XFT-0010 (современный цифровой аналог перинеометра, изобретенного А. Кегелем), который позволяет оценивать силу сокращений, выбирать индивидуальный тренажер, контролировать правильность выполнения упражнений и результативность тренировок в динамике. ТМТД служат эффективным средством лечения пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи. Многочисленными исследованиями и мета-анализами показано уменьшение частоты и выраженности симптомов, снижение степени пролапса и удовлетворенность результатами лечения 70% пациенток, отказавшихся от оперативного лечения.

**Выводы.** ТМТД эффективны в лечении и профилактике симптомов, связанных с нарушением функции тазового дна, при условии обучения пациенток, регулярности выполнения упражнений и использования перинеометра.

**Ключевые слова:** недостаточность тазового дна, тренировки мышц тазового дна, упражнения Кегеля, перинеометр, пролапс органов малого таза, недержание мочи

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Перинеометр – инструмент акушера-гинеколога XXI века. Фарматека. 2022;29(6):63–70. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.63-70

**Background.** Pelvic floor insufficiency (PPF), characterized by damage or weakness of the pelvic muscles, affects women of all ages, with an average prevalence of 50% and a peak in the older age group (77%).

**Main points.** Among the conservative treatments for NTD, pelvic floor muscle training (PFMT) is recognized as the first line of therapy. An important condition for performing exercises is the use of a special device – iEASE XFT-0010 perineometer (a modern digital analogue of the perineometer invented by A. Kegel), which allows you to assess the strength of contractions, select an individual simulator, control the correctness of the exercises and the effectiveness of training in dynamics. PFMT is an effective treatment for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. Numerous studies and meta-analyses have shown a decrease in the frequency and severity of symptoms, a decrease in the degree of prolapse and satisfaction with the results of treatment in 70% of patients who refused surgical treatment.

**Conclusion.** PFMT are effective in the treatment and prevention of symptoms associated with pelvic floor dysfunction with patient education, regular exercise, and use of a perineometer.

**Keywords:** pelvic floor insufficiency, pelvic floor muscle training, Kegel exercises, perineometer, pelvic organ prolapse, urinary incontinence

**For citations:** Dikke G.B. Perineometer – instrument of the gynecologist of the XXI century. Farmateka. 2022;29(6):63–70. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.63-70

**Введение**

В 1990 г. профессор Giuseppe Dodi (Италия) сообщил о рождении новой суперспециальности – пельвиперинеологии, объединившей усилия врачей пяти специальностей, – урологов, гинекологов, колоректальных хирургов, физиотерапевтов и гериатров, что было обусловлено необходимостью нового подхода к проблемам тазового дна, а именно – комплексной их оценки и терапии, и с тех пор завоевал при-

знание врачей во всем мире. Сегодня пельвиперинеология – это комплексная отрасль науки, изучающая развитие, строение и функции промежности в норме и при различных патологических состояниях, врожденных и приобретенных.

Мышцы тазового дна (МТД) анатомически связывают органы малого таза женщины – влагалище, матку, мочевой пузырь и прямую кишку – и влияют на функцию каждого из них,

при этом признаны важным инструментом в поддержке тазовых органов, контроле мочеиспускания и дефекации, а также здорового сексуального функционирования.

Нарушения функции тазового дна, обозначаемые в настоящее время терминами «недостаточность», или «дисфункция», когда мышцы таза повреждены или ослаблены, весьма распространены и затрагивают женщин любого возраста (в среднем 50%),

достигая максимальной частоты в старшей возрастной группе (77%) [1].

С древнейших времен известны и описаны такие консервативные методы лечения нарушений функции тазового дна, как тренировка интимных мышц, использование пессариев и хирургическая помощь.

Упражнения для МТД описаны в Китае более 6000 лет назад. Гиппократ в Древней Греции и Гален в Риме описали упражнения для тазовых мышц и, как считалось, способствовали общему, сексуальному, духовному здоровью и долголетию. Однако в дальнейшем на десятки сотен лет упражнения для тазового дна были забыты. Лишь в 1930-х гг. физиотерапевт Маргарет Моррис, работавшая в больнице Святого Томаса (Лондон), описала упражнения для таза как средство предотвращения и лечения проблем, связанных с мочеиспусканием и дефекацией. Публикация «Материнские и послеоперационные упражнения», вышедшая в 1936 г., стала первой, посвященной двигательной терапии для женщин. Во многих отношениях этот текст стал основополагающим для работы, которую впоследствии осуществил А. Кегель. В 1940-х гг. в результате плодотворной работы д-ра Арнольда Кегеля популярность упражнений для МТД выросла и получила признание, которого они заслужили.

Арнольд Кегель (1894–1976) – американский врач-гинеколог немецкого происхождения, профессор медицинской кафедры в Университете Южной Калифорнии – изобрел инструмент для измерения силы сокращений мышц промежности (перинеометр) и упражнения для безоперационного лечения нарушений функции тазового дна.

А. Кегель впервые опубликовал свои идеи в 1948 г. в работе «Нехирургическое лечение генитальной релаксации; использование перинеометра как средства восстановления анатомической и функциональной структуры» и впоследствии написал несколько классических статей об МТД и концепции их тренировки. Среди женщин с недержанием мочи, которых наблюдал А. Кегель, эффективность упражнений составила 84%

[2]. Кроме того, пациентки д-ра Кегеля также поделились еще одной интригующей информацией – они замечали повышение сексуального удовлетворения, а некоторые из них сообщали, что впервые в жизни испытали оргазм.

Сегодня упражнения для МТД, названные его именем (упражнения Кегеля), широко используются за рубежом в качестве лечения первой линии при недержании мочи и пролапсе. Их эффективность подтверждается многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями и их систематическими обзорами, опубликованными в библиотеке Cochrane.

Немногим позднее также была продемонстрирована польза этих упражнений во время беременности. Опыт, полученный в 1950-е гг. при наблюдении более 500 пациенток, показал, что около 30% всех беременных женщин имеют слабую тонкую промежность и слабые лобково-копчиковые мышцы. Благодаря упражнениям с перинеометром мышцы становились сильнее и восстановление после родов происходило быстрее. В последующие годы у этих пациенток реже развивались недержание мочи, цистоцеле, уретроцеле, выпадение и неправильное положение матки.

Значение послеоперационных упражнений для восстановления нормальной функции тазового дна было твердо установлено при ортопедических и пластических вмешательствах для восстановления нервно-мышечно-фасциально-сухожильных структур таза. Физическая терапия позволяет применять тот же принцип к хирургическому восстановлению тканей – операция ограничивается анатомическим восстановлением фасций и мышц, а восстановление функции необходимо для поддержания хирургического результата и может быть достигнуто только с помощью вспомогательной техники активных упражнений.

В эпоху после Кегеля был пережит регресс в отношении тренировок мышц тазового дна (ТМТД). Существовавшие программы имели «смутные» устные инструкции и брошюры, а перинеометр не применялся. Такие «подделки» Кегеля и «разбавленные» фальсифицированные версии

были неэффективными. В итоге ТМТД часто неправильно понимались, недооценивались и игнорировались.

После многих лет «забвения» возрождение роли физиотерапии тазового дна, каким мы его знаем сегодня, началось в 1970-х гг. благодаря поддержке Дороти Мандельштам (Великобритания), которую называют Queen continence («Королева удержания»). В 1977 г. вышла ее первая книга («Недержание мочи»), и в 1980 г. опубликован учебник «Инконтиненция и ее управление».

В 1988 г. первые исследовательские работы физиотерапевтов Кари Бо и Джо Лэйкок (Великобритания) были представлены на ежегодной научной конференции ICS. С тех пор масса исследований по физиотерапии тазового дна была выполнена (некоторые из них получили награды), систематизирована и нашла свое место в лечении женщин.

В настоящее время достигнуто признание недостаточности тазового дна (НТД) в качестве основной причины проблем, включая пролапс тазовых органов, недержание мочи (НМ) при напряжении, половую дисфункцию и тазовую боль. В Великобритании физиотерапия является первой линией лечения пролапса тазовых органов [3], стрессового и смешанного НМ для женщин и мужчин [4] и анальной инконтиненции [5]. Рекомендации имеют самый высокий уровень доказательности, и это связано с многочисленными исследованиями и большим числом пациентов, вовлеченных в них.

Международные и европейские рекомендации также включают физиотерапию в качестве первой линии лечения НТД [6]. Существуют также доказательства того, что у женщин, родивших первого ребенка, ТМТД могут предотвращать НМ в течение 6 месяцев после родов и являются подходящим лечением женщин с постоянным послеродовым НМ [7].

Во Франции правительство субсидирует стоимость послеродовых тренировок, включая до 20 сеансов ТМТД, предназначенных для повышения тонуса и «переобучения» мышц таза у женщин после родов. К настоящему времени создано множество новых

высокотехнологичных устройств на основе перинеометра д-ра Кегеля для МТД и расширено их использование в физиотерапии тазового дна.

### Упражнения Кегеля в исторической и современной интерпретации

В результате МТД улучшается кровоснабжение и трофика мышечно-связочного аппарата, повышается эластичность мягких тканей малого таза, а также увеличиваются тонус и сила сокращений мышц, что способствует уменьшению симптомов. Тренировки МТД в послеродовом периоде эффективно снижают риск раннего развития пролапса тазовых органов и НМ при напряжении [8].

Тренировки мышц тазового дна обеспечивают:

- уменьшение болевых ощущений при родах;
- восстановление МТД в послеродовом периоде;
- профилактику и лечение опущения органов малого таза;
- профилактику и лечение недержания мочи и кала;
- улучшение сексуальной функции;
- повышение сознательного самоконтроля над оргазмом.

Важным условием выполнения упражнений А. Кегель считал использование специального прибора, изобретенного и запатентованного в 1947 г., — перинеометра, представляющего собой вагинальный баллонный катетер, соединенный с манометром (динамометром), который измеряет интравагинальное давление, увеличивающееся при сокращении мускулатуры тазового дна. Регистрируемым значением является пиковое давление, определяемое на высоте сокращения.

Вдохновение от результатов, полученных А. Кегелем, привело к широкому использованию упражнений по разработанной им методике, заключавшейся в сокращении и расслаблении МТД. Но большинство врачей игнорировали использование перинеометра, что быстро привело к разочарованию.

Причиной послужило следующее: многие женщины (33–45%) не способны выполнять такое упражнение [9, 10], причем, чем слабее МТД, тем

менее эффективно они могут тренироваться. Вот почему так важно иметь устройство, которое позволяет пациентке контролировать свои действия.

А. Кегель заключил, что успешная программа тренировок должна включать четыре элемента: определение пациентом мышцы, которую надо сокращать (обучение), выполнение упражнений с сопротивлением (которое создается датчиком перинеометра), наличие обратной связи (показания манометра), прогрессивное увеличение интенсивности упражнений. Эти положения чрезвычайно актуальны и в наши дни.

А. Кегель подчеркивал необходимость использования перинеометра для обеспечения сопротивления при сокращении мышц и обратной связи для правильного выполнения упражнений, утверждая, что *«пациентки сильно различаются по своей способности сокращать тазовые мышцы. Многие, особенно с выраженной слабостью мышц тазового дна, с первой попытки не могут создать давление даже в несколько миллиметров. Постепенно, с практикой, когда мышцы укрепляются с помощью упражнений, сила сокращений возрастает и часто достигает 60–80 мм рт.ст. и более. Женщина, которая имеет возможность наблюдать медленный, но устойчивый изо дня в день прогресс на манометре, будет воодушевлена на продолжение хорошей работы»*.

Именно самоконтроль над правильностью сокращений МТД с помощью перинеометра обеспечивает эффективность занятий, создает у пациентки мотивацию на постепенное увеличение нагрузки и регулярность тренировок, что позволяет получать ожидаемые клинические результаты [8].

### Биологическая обратная связь и современные аппараты на ее основе

Перинеометр А. Кегеля послужил прообразом медицинских аппаратов, используемых в настоящее время для предоставления информации пациентке о состоянии или изменении тех или иных собственных физиологических процессов, получивших название биологической обратной связи (БОС). Метод основывается на принципе

перевода информации, получаемой при помощи специальных датчиков от тела человека (электрические физиологические сигналы) в сигналы обратной связи — картинку и/или звук, отображаемые на мониторе компьютера или дисплее самого аппарата. Метод БОС-терапии позволяет пациенту научиться контролировать физиологические параметры и закреплять эти навыки с тем, чтобы в дальнейшем использовать их в повседневной жизни. Многоканальные приборы для БОС-терапии на основе электромиографии признаны на сегодняшний день наиболее совершенными. С помощью дополнительных датчиков они регистрируют не только сокращения МТД, но и активность других мышц (передней брюшной стенки, ягодиц, бедер), сокращения которых также отображаются на экране в виде нескольких дополнительных диаграмм. Это необходимо для того, чтобы сформировать правильный двигательный стереотип — изолированные координированные сокращения и расслабление МТД без вовлечения внетазовых мышц. Развитие и закрепление такого навыка происходит примерно в течение 5–7 (иногда до 10) сеансов. Вовлечение в процесс тренировок мышц передней брюшной стенки может приводить к обратному эффекту — повышению внутрибрюшного давления, которое оказывается выше способности тазовых структур противостоять ему, и усугублению нарушений тазового дна [8].

Однако при всех достоинствах указанного аппаратного комплекса у него есть ограничения — необходимость ежедневного (или через день) посещения пациенткой лечебного учреждения в установленные часы, дороговизна, ограниченное в связи с этим количество процедур на курс и необходимость проведения повторных курсов терапии 1–2 раза в год для поддержания достигнутого эффекта. А поскольку такие аппараты отсутствуют в широкой сети лечебно-профилактических учреждений, такое лечение становится малодоступным для всех нуждающихся в нем пациенток.

Предлагаемой альтернативой можно считать портативные недорогие при-

боры с функцией БОС для домашнего использования. Один из них – цифровой перинеометр – современный аналог перинеометра Кегеля на основе пневматического вагинального датчика давления. Однако, как мы уже знаем, показания такого перинеометра следует интерпретировать с учетом описанных выше обстоятельств. Поэтому во всех публикациях акцентируется внимание на необходимости предварительного обучения пациенток врачом как перед проведением диагностического тестирования, так и перед началом тренировок, включая проведение первых сеансов под наблюдением врача с дальнейшим периодическим контролем. В систематическом обзоре Кокрейн (24 РКИ, n=2394, возраст – 45–85 лет) указывается, что как контролируемые врачом/инструктором, так и неконтролируемые (в домашних условиях) ТМТД эффективны при лечении, если предварительно проводится надлежащий тренинг [11].

**Перинеометр iEASE XFT-0010 (пневматический тренажер мышц тазового дна)**

Цифровой перинеометр iEASE XFT-0010 (производитель – Shenzhen XFT Electronics Co., Ltd, Китай) работает в режимах тестирования и тренировки. Это инновационный продукт, объединяющий современную пневматическую систему с технологией БОС. Цифровой перинеометр, разработанный на основе многолетних исследований особенностей женского организма, эффективно и безопасно помогает женщинам восстанавливать тонус и силу мышц таза, что благотворно сказывается на состоянии здоровья.

Цифровой перинеометр регистрирует внутривлагалищное давление, которое повышается при сокращении МТД, а также передней брюшной стенки, ягодиц, приводящих мышц

бедр. Поэтому сначала необходимо научить пациентку правильно сокращать МТД, при этом следить за тем, чтобы внетазовые мышцы оставались расслабленными.

Вагинальный датчик – это пневматическое устройство, куда автоматически помпой прибора накачивается воздух до исходного давления 55 мм рт.ст. Датчик присоединяется с помощью гибкого провода к аппарату. Собственно аппарат представляет собой прибор, на корпусе которого имеются кнопки управления и монитор, на котором отражаются данные о статусе тренировки, времени (продолжительности) сокращения мышц в одном цикле и давлении в датчике, отражающего силу сокращения мышц.

Результаты исследований доказывают эффективность приборов с функцией БОС для домашнего использования, что полностью опровергает бытующее мнение, согласно которому они могут применяться исключительно для улучшения качества половой жизни [8].

**Дифференцированный выбор тренажера для тренировок МТД**

Для правильного дифференцированного выбора тренажера необходимо предварительно оценить силу сокращений МТД (см. таблицу) и способность пациентки контролировать процесс тренировок [12]. Пациенткам, которые демонстрируют возможность волевого сокращения МТД (3–5 баллов по показаниям перинеометра), подходят любые тренажеры, предусматривающие самостоятельные активные сокращения мышц как в динамическом (например, перинеометр iEASE XFT-0010), так и в статическом режиме (вагинальные конусы). Пациенткам со слабыми мышцами (0–4 балла) предлагается электромиостимулятор (EmbaGYN), с помощью которого МТД сокращаются пассивно под

действием электрических импульсов, стимулирующих тазовые нервы, что исключает неконтролируемое сокращение других мышц.

Оценка силы сокращений МТД пальцевым методом с последующей интерпретацией результата по шкале Оксфорда является субъективным методом, и если считается приемлемой перед началом тренировок, то наблюдение в динамике особенно на начальных этапах (3 месяца), когда необходимо оценить результат и принять решение о продолжении тренировок, не может обеспечить врача необходимой информацией.

**Механизм действия динамических тренировок мышц тазового дна**

A. Marques et al. в обзоре литературы рассмотрели и представили патофизиологию дисфункции МТД, физиологию мышечного сокращения и эволюцию тренировочных режимов МТД [13].

Способность поперечнополосатых мышц поддерживать сократительную активность зависит от типа мышечного волокна («медленное» волокно типа I или «быстрое» волокно типа II). Большинство мышечных групп содержат равную смесь медленных и быстрых волокон, которые имеют различные метаболические характеристики. Волокна типа I сокращаются медленно, первыми реагируют на возбуждающие стимулы; волокна типа II генерируют анаэробную энергию для быстрого и мощного сокращения, они на 20% сильнее, чем медленные волокна, и реагируют на стимулы большей силы. Именно медленные волокна ответственны за тонус мышц и их базовый уровень сокращения, обеспечивающий функцию тазового дна в поддержании внутренних органов.

Лобково-копчиковая мышца имеет 70% медленносокращающихся волокон, и сокращение инициируется толь-

Таблица Оценка силы сокращений мышц тазового дна с помощью цифрового перинеометра iEASE XFT-0010 [12]

Баллы	Среднее давление, регистрируемое датчиком перинеометра, мм рт.ст.	Характеристика силы сокращений мышц
0	55 (исходное) / 0	Отсутствие
1-2	56-60/1-2	Очень слабое
3-4	61-65/3-4	Слабое
5-6	66-75/5-6	Умеренное
7-8	76-85/7-8	Хорошее
9	86-100/9	Сильное

ко с участием небольшого количества быстросокращающихся волокон. При перерастяжении мышцы, возникающем после родов, или повреждении полового нерва нервная проводимость замедляется и задержка между стимулом и сокращением становится длительной.

Растяжение мышечных волокон препятствует надлежащему перекрытию нитей миофибрилл при начале сокращения мышц. Однако в отличие от нервов мышцы обладают значительно большей способностью к самовосстановлению и при наличии соответствующего стимула может происходить их регенерация. Упражнения и эффективные схемы тренировок малого таза играют важную роль в этом процессе.

Для достижения ожидаемого эффекта программа ТМТД должна сочетать три основных принципа: нагрузку, специфичность и обратимость. Это означает, что намеченные мышцы должны выполнять больше работы, чем обычно (но до возникновения усталости); для тазового дна упражнения Кегеля отвечают требованию специфичности и считаются единственным средством улучшения функции волокон; обратимость подразумевает, что достигнутый благодаря тренировке результат обратим, если пациент прекращает упражнения, а значит, необходимо соблюдать регулярность тренировок [8].

Скорее всего, именно поэтому нет единого мнения о режимах тренировок (количестве упражнений, их интенсивности и продолжительности), необходимых для улучшения функции МТД и определяемых индивидуальными характеристиками.

Несмотря на то что были приняты различные протоколы тренировок, наиболее распространенным подходом до настоящего времени является использование ТМТД либо только на основе индивидуального подхода, либо в сочетании с повышением общей физической активности.

Ожидаемые эффекты ТМТД включают восстановление тонуса и силы сокращений МТД при исходной слабости, профилактику и лечение пролапса и стрессового НМ (в т.ч. в послеродовом периоде), укрепление МТД в период прегравидарной подготовки и во время беременности, улучшение сексуальной функции.

#### Требования к проведению тренировок мышц тазового дна

##### Показания к применению перинеометра iEASE XFT-0010:

- с лечебной целью – при исходно сниженном тонусе промежности и силе сокращений МТД без наличия симптомов или сопровождающихся такими явлениями, как стрессовое или ургентное НМ, пролапс матки I–II степеней, недержание кала и/или газов, неудов-

летворительная сексуальная функция;

- с реабилитационной целью – женщинам в послеродовом периоде (через 6 недель после родов) или после операции на тазовом дне (через 6 недель);
- с профилактической целью – всем женщинам.

#### Тестирование

Перед началом тренировок необходимо проводить тестирование для определения силы сокращений мышц, что позволит выбрать правильный тренажер, определить программу тренировок и следить за их результативностью в динамике. Тестирование включает упражнения с медленным сокращением и расслаблением (по 10 секунд), что составляет один цикл, который будет повторяться 5 раз, и упражнения с быстрым сокращением и расслаблением (по 1 секунде), что составляет один цикл, который также будет повторяться 5 раз. Прибор отображает команды на дисплее в соответствии с выбранным режимом, а также дает голосовые подсказки. В конце на дисплее появится оценка силы сокращений в баллах, которую можно сверить с таблицей.

#### Выбор режима тренировки

Прибор имеет два режима тренировки – стандартный (определенный набор упражнений Кегеля) и сво-

## ТРЕНАЖЁРЫ ДЛЯ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

✓ **ПРЕДОТВРАЩАЮТ**  
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НТД  
И РАЗВИТИЕ ПРОЛАПСА  
ВЫРАЖЕННОЙ СТЕПЕНИ

✓ **УЛУЧШАЮТ**  
СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ  
И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ



на **50%**  
УМЕНЬШЕНИЕ СИМПТОМОВ  
СТРЕССОВОГО НМ  
ЗА 4-5 НЕДЕЛЬ



ЗАО "ПЕНТКРОФТ ФАРМА"  
+7 (495) 7887746

1. Hagen S, Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women [systematic review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; issue 12, art. no.: CD003882. 2. Суханов А.А., Кухарская И.И. Сила мышц тазового дна у женщин после родов и влияние на неё консервативных методов лечения. Медицинский совет №6 (2019)

Реклама

бодный (отдельные виды упражнений Кегеля по выбору пользователя). Датчик может работать в трех положениях пользователя: лежа, сидя, стоя. Дисплей отображает силу сокращений мышц после каждого упражнения.

Циклы сокращений/расслаблений необходимо повторять 3–5 раз за одну тренировку (общее количество – 30–50). Количество тренировок в день – 1–2.

#### **Контрольные осмотры в процессе лечения**

Визиты пациенток к врачу важны для управления качеством выполнения пациенткой врачебных рекомендаций, клинической оценки ее общего состояния, локального статуса и профилактики нежелательных явлений.

В начале ТМТД такой контроль рекомендуется 1 раз в неделю (в течение первого месяца), целью которого является оценка правильности выполнения упражнений и корректировка техники сокращений МТД (при необходимости). ТМТД не могут быть предпочтительным выбором для женщин, которые не занимаются регулярно. Дальнейшие визиты планируются с целью оценки динамики течения заболевания и корректировки рекомендаций в зависимости от достигнутого результата.

#### **Оценка динамики течения заболевания**

Выполнение тестов для оценки динамики течения заболевания следует проводить через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения, что позволит сделать заключение о тестируемой, результативной и поддерживающей эффективности выбранного метода лечения.

Тестируемая продолжительность ТМТД составляет 3–4 месяца, результативная – 6–12 при ежедневных тренировках, в дальнейшем ТМТД могут проводиться 2–3 раза в неделю (поддерживающая эффективность) [4].

#### **Эффективность тренировок мышц тазового дна с использованием тренажеров**

Эффективность ТМТД при пролапсе тазовых органов оценена в систематическом обзоре и мета-анализе [13

РКИ, n=2340) [14] – женщины имели большее улучшение по сравнению с контрольной группой по шкале симптомов пролапса (средняя разница (MD) -3,1, 95% ДИ: от -3,91 до -2,23) и стадиям POP-Q (OR=1,7; 95 % ДИ: 1,19–2,44). Число женщин, отметивших улучшение пролапса, было выше (OR=5,48; 95% ДИ: 2,19–13,72), равно как и других симптомов.

ТМТД являются эффективным средством для лечения стрессового НМ, более того, было показано, что они одинаково эффективны и даже превосходят электрическую стимуляцию и использование конусов [15, 16].

Альтернативные тренировки (пилатес, тай чи и др.) не получили доказательств эффективности и не рекомендуются как единственный метод терапии.

Полученные В.Н. Серовым и соавт. результаты применения электростимуляции МТД пациентками со снижением их тонуса в сочетании со стрессовым НМ умеренной и легкой степени тяжести и больными со снижением тонуса МТД без НМ свидетельствуют о достаточно высокой эффективности указанного метода лечения. Увеличение контрольных показателей тестов более чем на 50% от исходного уровня отмечено у 87,5% пациенток первой (с симптомами стрессового НМ) и у 100% второй (без симптомов) групп. У большинства пациенток улучшение наступало через 4–5 недель терапии [17].

Эффективность электромиостимуляции у женщин с ургентным и смешанным НМ [18], получавших лечение по 15 минут дважды в день в течение 20 недель, характеризовалась снижением частоты опорожнений мочевого пузыря, эпизодов «утечки» мочи и частоты ночных мочеиспусканий. 69% пациенток имели существенное улучшение (снижение частоты симптомов на 50% и более), при этом 28% из них были излечены. Аналогичные результаты (у 70% пациентов с НМ) представлены в исследовании Н. Eyjólfssdóttir et al. [15]. Электростимуляция МТД оказалась неэффективной для женщин старше 65 лет [19].

Комбинированное применение электромиостимулятора EmbaGYN

с ТМТД по Кегелю в исследовании S.E. Eder на 12-й неделе тренировок показало, что среднее число эпизодов НМ снизилось на 56%, снижение  $\geq 50\%$  от исходного уровня отмечено у 65% пациенток, а среднее количество используемых прокладок снизилось на 57% [20].

Е.Т. Reilly et al. проводили ТМТД среди беременных женщин с 20-й недели с целью профилактики НМ после родов. Меньшее количество женщин группы с ТМТД сообщили о послеродовом стрессовом НМ – 19,2% по сравнению с 32,7% в контрольной группе (OR=0,59; 95% ДИ: 0,37–0,92) [21].

Долгосрочные результаты тренировок демонстрируют, что 5 лет спустя 70% женщин продолжают заниматься ТМТД по крайней мере 1 раз в неделю, 75% не имеют стрессового НМ, 70% удовлетворены результатами лечения и не планируют операцию [22]. Н. Samu et al. показали, что только 8% из тех, кто участвовал в тренировочной программе, перенесли операцию в течение последующих 10 лет [23].

Нежелательных явлений при использовании приборов и устройств для домашнего применения не описано [24].

#### **Мотивация, удовлетворенность и приверженность**

Около 1/4 (до 23%) пациенток прекращают тренировки МТД в течение первых 2–6 недель терапии [25]. По видам вмешательств пациентки, отказавшиеся от него, по данным разных авторов, распределились следующим образом: БОС-терапия – 7%, электростимуляция – 3%, ТМТД – 8% (под врачебным контролем с посещением клиники 1–2 раза в неделю), влагалищные конусы – 14–22% [25–28].

М. Vella et al. определили, что только три домена из используемого опросника мотивации имели корреляцию с достигнутым эффектом ТМТД: положительное отношение к лечению, снижение качества жизни, связанное с НМ, и желание лечиться [29]. Страх перед недержанием мочи и кала, полученный на собственном опыте, и положительный результат ТМТД (удовлетворенность) были названы в качестве

главных мотивирующих факторов для продолжения тренировок [30].

К. Sugaya et al. продемонстрировали влияние на приверженность терапии устройства со звуковым сигналом (звонок), напоминающим о необходимости приступить к тренировке [31]. Кроме того, подчеркивается роль клиницистов в обеспечении обмена конфиденциальной информацией, повышении осведомленности о НТД,

предоставлении женщинам навыков ТМТД и поддержка для достижения эффекта в период тренировок [32].

### Заключение

Таким образом, ТМТД эффективны в лечении и профилактике симптомов, связанных с нарушением функции тазового дна. В достижении результата важную роль играет использование перинеометра, что обеспечивает на

начальном этапе оценку силы сокращений МТД и возможность индивидуального выбора тренажера, в последующем – обеспечить контроль за правильностью выполнения упражнений и динамикой в процессе лечения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Awwad J., Sayegh R., Yeretian J., et al. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*. 2012;19(11):1235–41. Doi: 10.1097/gme.0b013e31826d2d94.
2. Kegel A.H. The Physiologic Treatment of Poor Tone and Function of the Genital Muscles and of Urinary Stress Incontinence. *West J Surg Obst Gynecol*. 1949;57:527–35.
3. Hagen S., Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD003882. Doi: 10.1002/14651858.CD003882.pub4
4. NICE Guideline. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women; management NICE guideline Published: 2 April 2019. URL: [www.nice.org.uk/guidance/ng123](http://www.nice.org.uk/guidance/ng123).
5. NICE Guideline. Faecal incontinence in adults: management Clinical guideline Published: 27 June 2007. URL: [www.nice.org.uk/guidance/cg49](http://www.nice.org.uk/guidance/cg49)
6. Bernards A.T., Berghmans B.C., Slieker-Ten Hove M.C., et al. Dutch guidelines for physiotherapy in patients with stress urinary incontinence: an update. *Int Urogynecol J*. 2014;25(2):171–79. Doi: 10.1007/s00192-013-2219-3.
7. Woodley S.J., Boyle R., Cody J.D., et al. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD007471. Doi: 10.1002/14651858.CD007471.pub3.
8. Недостаточность тазового дна. Терапия на основе достижений науки и клинической практики. Под ред. В.Ф. Беженаря, Г.Б. Дикке, Е.Ю. Глухова. М.: Издательский дом «АВВ-пресс», 2021. 468 с. [Insufficiency of the pelvic floor. Therapy based on the achievements of science and clinical practice. Ed. V.F. Bejenar, G.B. Dikke, E.Yu. Glukhov. M.: AVV-press Publishing House, 2021. 468 p. (In Russ.).]
9. Perry J.D., Hullett L.T. The role of home trainers in Kegel's exercise program for the treatment of incontinence. *Ostomy Wound Manage*. 1990;46(8):50–7.
10. Joshi C., Joshi A.K., Mohsin Z. Role of postpartum Kegel exercises in the prevention and cure of stress incontinence. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5:669–73.
11. Radzimińska A., Strączyńska A., Weber-Rajek M., et al. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:957–65. Doi: 10.2147/CIA.S160057.
12. Дикке Г.Б. Алгоритм ранней диагностики и консервативного лечения дисфункции тазового дна 5 STEPS. М., 2019. 34 с. [Dikke G.B. Algorithm for early diagnosis and conservative treatment of pelvic floor dysfunction 5 STEPS. M., 2019. 34 p. (In Russ.).]
13. Marques A., Stothers L., Macnab A. The status of pelvic floor muscle training for women. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(6):419–24. Doi: 10.5489/cuaj.10026.
14. Li C., Gong Y., Wang B. The efficacy of pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2016;27:981–92. Doi: 10.1007/s00192-015-2846-y.
15. Eyjólfssdóttir H., Ragnarsdóttir M., Geirsson G. Pelvic floor muscle training with and without functional electrical stimulation as treatment for stress urinary incontinence. *Laeknablaðid*. 2009;95(9):575–80.
16. Santos P.F., Oliveira E., Zanetti M.R., et al. Electrical stimulation of the pelvic floor versus vaginal cone therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(9):447–52. Doi: 10.1590/s0100-72032009000900005.
17. Серов В.Н., Аполихина И.А., Кубицкая Ю.В., Железнякова А.И. Электростимуляция мышц тазового дна в лечении недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2011;7(2):51–5. [Serov V.N., Apolikhina I.A., Kubitskaya Yu.V., Zheleznyakova A.I. Electrical stimulation of the pelvic floor muscles in the treatment of urinary incontinence in women. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol*. 2011;7(2):51–5. (In Russ.).]
18. Siegel S.W., Richardson D.A., Miller K.L., et al. Pelvic floor electrical stimulation for the treatment of urge and mixed urinary incontinence in women. *Urology*. 1997;50(6):934–40.
19. Spruijt J., Vierhout M., Verstraeten R., et al. Vaginal electrical stimulation of the pelvic floor: a randomized feasibility study in urinary incontinent elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(11):1043–48.
20. Eder S.E. Evaluation of the EmbaGYN™ pelvic floor muscle stimulator in addition to Kegel exercises for the treatment of female stress urinary incontinence: a prospective, open-label, multicenter, single-arm study. *Womens Health (Lond)*. 2014;10(1):17–27. Doi: 10.2217/whe.13.67.
21. Reilly E.T., Freeman R.M., Waterfield M.R., et al. Prevention of postpartum stress incontinence in primigravidae with increased bladder neck mobility: a randomised controlled trial of antenatal pelvic floor exercises. *BJO*. 2014;121(7):58–66. Doi: 10.1111/1471-0528.13213.
22. Bø K., Talseth T. Long-term effect of pelvic floor muscle exercise 5 years after cessation of organized training. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):261–65. Doi: 10.1016/0029-7844(95)60375-1.
23. Cammu H., Van Nylen M., Amy J. A ten-year follow-up after Kegel pelvic floor muscle exercises for genuine stress incontinence. *BJU Int*. 2000;85:655–58.
24. Ayeleke R.O., Hay-Smith E.J.C., Omar M.I. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. *Cochrane Database System Rev*. 2013;11:CD010551. Doi: 10.1002/14651858.CD010551.pub2.
25. Vaz C.T., Sampaio R.F., Saltiel F., Figueiredo E.M. Effectiveness of pelvic floor muscle training

- and bladder training for women with urinary incontinence in primary care: a pragmatic controlled trial. *Braz J Phys Ther.* 2019;23(2):116–24. Doi: 10.1016/j.bjpt.2019.01.007.
26. Capelini M.V., Riccetto C.L., Dambros M., et al. Pelvic Floor Exercises with Biofeedback for Stress Urinary Incontinence. *International Braz J Urol.* 2006;32(4):462–69. Doi: 10.1590/s1677-55382006000400015.
27. Castro R.A., Arruda R.M., Zanetti M.R.D., et al. Single-blind, randomized, controlled trial of pelvic floor muscle training, electrical stimulation, vaginal cones, and no active treatment in the management of stress urinary incontinence. *Clinics.* 2008;63:465–72. Doi: 10.1590/s1807-59322008000400009.
28. Herbison P., Plevnik S., Mantle J. Weighted vaginal cones for urinary incontinence. *Cochrane Database System Rev.* 2002(1):CD002114. Doi: 10.1002/14651858.CD002114.
29. Vella M., Nellist E., Cardozo L., et al. Does self-motivation improve success rates of pelvic floor muscle training in women with urinary incontinence in a secondary care setting? *Int Urogynecol J.* 2013;24(11):1947–51. Doi: 10.1007/s00192-013-2115-x.
30. Gillard S., Shamley D. Factors motivating women to commence and adhere to pelvic floor muscle exercises following a perineal tear at delivery: the influence of experience. *J Ass Chartered Physiother Women's Health.* 2010;106:5–18.
31. Sugaya K., Owan T., Hatano T., et al. Device to promote pelvic floor muscle training for stress incontinence. *Int J Urol.* 2003;10(8):416–22. Doi: 10.1046/j.1442-2042.2003.00659.x.
32. Macfarlane E. Women's motivation to perform pelvic floor muscle training for prevention of pelvic organ prolapse. University of Otago, Dunedin, New Zealand; 2014. 175 p.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

**Автор для связи:** Галина Борисовна Дикке, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия; galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

**Corresponding author:** Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia; galadikke@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>



© Э.Р. Довлетханова, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.71-75>

## Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин в постменопаузе. Проблемы и пути решения

Э.Р. Довлетханова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

## Diagnosis of HPV-associated cervical diseases in postmenopausal women. Problems and solutions

E.R. Dovletkhanova

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Частота инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска и риск прогрессирования ассоциированных с ВПЧ заболеваний гениталий у женщин пожилого возраста ставят вопрос о пересмотре возраста прекращения скрининга на рак шейки матки (РШМ). С другой стороны, в настоящее время нет достаточного числа специальных исследований по скринингу РШМ у женщин старше 65 лет, поэтому нет прямых доказательств для определения оптимального возраста для скрининга. С увеличением продолжительности жизни следует рассматривать возможность увеличения возраста окончания скрининга и подумать о типировании ВПЧ как о первичном методе скрининга, что имеет большое значение для профилактики РШМ у женщин этой группы.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, постменопауза, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки

**Для цитирования:** Довлетханова Э.Р. Диагностика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин в постменопаузе. Проблемы и пути решения. Фарматека. 2022;29(6):71–75. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.71-75

The incidence of high-risk human papillomavirus (HPV) infection and the risk of progression of HPV-associated genital disease in older women raise the issue of revisiting the age to stop screening for cervical cancer (CC). On the other hand, there are not enough specific studies on cervical cancer screening in women over 65 years of age to date; so, there is no direct evidence to determine the optimal age for screening. As life expectancy increases, consideration should be given to increasing the screening end age and HPV typing should be considered as the primary screening method, which is of great importance for the prevention of cervical cancer in women in this group.

**Keywords:** human papillomavirus, postmenopause, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer

**For citations:** Dovletkhanova E.R. Diagnosis of HPV-associated cervical diseases in postmenopausal women. Problems and solutions. Farmateka. 2022;29(6):71–75. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.71-75

### Введение

Папилломавирусная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Почти все сексуально активные люди будут инфицированы папилломавирусной инфекцией в течение жизни, в т.ч. и повторно [1, 2].

По данным ряда исследований, примерно у 25–50% молодых, сексуально активных женщин можно обнаружить ВПЧ в экфолиативных клетках шейки матки или образцах вагинальных мазков, по данным других исследований, этот процент может быть выше [3].

Подавляющее большинство случаев (95%) рака шейки матки (РШМ) вызывается вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ ВР) [4]. У женщин с указанным типом ВПЧ наблюдается высокая частота выявления неопластич-

еской трансформации, что позволяет рассматривать таких пациенток как группу риска развития предрака и РШМ [5]. Персистенция ВПЧ ВР является основным фактором, приводящим к РШМ, заболеваемость которым ежегодно увеличивается.

### Статистика

В структуре онкологических заболеваний РШМ является третьим среди раков репродуктивных органов. Ежегодно в мире регистрируют 604 127 новых случаев РШМ, а ежегодное число смертей от РШМ превышает 341 841 [1]. В России заболеваемость РШМ в 2020 г. составила 15,5 тыс. случаев, половина из которых закончилась летальным исходом. Среднегодовой темп прироста РШМ в 2019 г. составил 1,98% на 100 тыс. женского насе-

ления. Прирост заболеваемости за 10 лет составил 22,3% [6].

По данным литературы, у 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10–20% – аденокарцинома, у 10% – низкодифференцированный рак [1, 7].

Эпидемиологические исследования указывают, что течение папилломавирусной инфекции имеет волнообразный характер, а повышение заболеваемости определяется в возрастных группах 35–40 и 65–80 лет. Данная особенность характерна для многих стран, в т.ч. и стран с высоким уровнем дохода [8]. В некоторых исследованиях отмечено, что второй пик заболеваемости приходится на возраст старше 55 лет [9].

В соответствии с рекомендациями мировых сообществ (ASCO, ACOG, USPSTF и др.) ранее полностью обсле-

дованные женщины в возрасте старше 65 лет и с низким риском РШМ освобождаются от скрининга [1, 5, 10].

### Факторы, увеличивающие риск инфицирования ВПЧ

За последнее десятилетие в некоторых популяциях во всем мире наблюдалось увеличение числа случаев инфицирования ВПЧ в возрасте от 45 до 50 лет [11]. С появлением эффективных профилактических вакцин и высокочувствительных методов тестирования ДНК ВПЧ происхождение второго пика возрастной распространенности и соответствующее клиническое ведение стали предметом многочисленных обзоров и дискуссий [8, 9]. Имеющиеся данные свидетельствуют: измененный иммунитет хозяина может приводить к персистирующим инфекциям или частой реактивации латентных инфекций у женщин в постменопаузе, что в свою очередь приводит к увеличению частоты обнаружения вируса [3, 4].

В исследовании случай–контроль выявлено снижение иммунного ответа пожилых женщин с персистирующей инфекцией ВПЧ [10]. В аналогичной популяции Кемп и др. позже обнаружили системное повышение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые коррелируют с острой фазой воспалительной реакции и иммунным ответом (врожденный иммунитет) [12].

Снижение иммунитета, как системного, так и локального, изменение микроэкологии влагалища у женщин в постменопаузе увеличивают риск инфицирования ВПЧ, негативно влияют на возможность элиминации и вероятность персистенции, что в свою очередь является риском развития неопластической трансформации и РШМ. Кроме того, по мере старения населения и увеличения численности женщин в постменопаузальном периоде соответственно увеличивается и число пожилых больных РШМ. Среди них женщины старше 65 лет могут составлять 20% от общего числа новых случаев РШМ [13].

Цервикальная цитология у женщин в постменопаузе представляет собой сложную задачу из-за физиологических изменений, связанных с гипоэстроген-

ным состоянием. Неверная интерпретация атрофического мазка как атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (ASCUS) является одной из наиболее распространенных ошибок. Предполагается, что тестирование на ВПЧ ВР может быть более точным с меньшим числом ложноположительных результатов, чем ко-тестирование (ВПЧ+цитологическое исследование шейки матки) для прогнозирования клинически значимой дисплазии шейки матки у женщин в постменопаузе.

Это подтверждается исследованием, в котором проведен ретроспективный анализ за 5 лет 924 женщин в постменопаузе и 543 женщин в пременопаузе на основании мазков Папаниколау и тестирования на ВПЧ ВР. Распространенность ВПЧ ВР у женщин в премено- и постменопаузе составила 41,6 и 11,5% соответственно. Специфичность тестирования на ВПЧ ВР 89,6% (87,4–91,5) была значительно выше по сравнению с ко-тестированием – 67,4% (64,2–70,4;  $p < 0,05$ ). У большей доли женщин с персистирующей ВПЧ ВР в дальнейшем развилась CIN 2 или выше (CIN2+).

Выводы, которые сделали авторы, подтвердили, что CIN2+ был более распространен среди женщин с персистенцией ВПЧ ВР. Тестирование на ВПЧ ВР оказалось более точным, чем ко-тестирование женщин в постменопаузе. Ошибочная интерпретация атрофического мазка как атипичных плоскоклеточных клеток неопределенной значимости (ASCUS) стала одной из наиболее частых ошибок, т.к. у пациенток этой когорты цитология не добавляет клинической ценности [17].

Данные выводы подтвердила группа авторов, которые изучали характеристики распределения ВПЧ, уровень инфицирования и возрастной риск женщин в пре- и постменопаузе. Целью исследования стало обеспечение теоретической основы для формирования стратегии скрининга РШМ у женщин в постменопаузе. Авторы использовали стандартные методы: цитологическое исследование шейки матки и обследование на ВПЧ. Исследуемая популяция женщин была разделена на пре- и постменопаузальную группы в зависимости от их возраста. Общий уровень инфицирования ВПЧ составил 13,10% и в основном

был представлен типами ВПЧ ВР [16]. Авторы определили, что существенной разницы в частоте инфицирования ВПЧ до и после менопаузы не было, но типы ВПЧ ВР чаще определяли у женщин после 65 лет.

Было также отмечено, что большую роль играет не только наличие или отсутствие ВПЧ, но и состояние микрофлоры влагалища. У здоровых женщин нормальная микрофлора, локальный иммунитет влагалища и окружающая среда составляют микроэкологическую систему взаимного ограничения, координации и динамического равновесия. При нарушении баланса женщины становятся более уязвимыми для болезнетворных инфекций, вызывающих различные заболевания репродуктивной и мочевыделительной систем. В этих условиях ВПЧ получает больше возможностей для проникновения и колонизации половых путей, соответственно, персистенция ВПЧ ВР чаще служит причиной РШМ у женщин этой когорты [10, 11].

То, что инфицированность и персистенция ВПЧ ВР играют важную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с вирусом, бесспорно. Данный факт подтверждается в ряде исследований. В мета-анализе, основанном на 194 статьях, с участием более 1 млн женщин было определено, что общая частота инфицирования ВПЧ женщин в разных регионах составляет 11,7%, второй пик ВПЧ-инфекции приходился на возраст старше 45 лет [12].

Еще одно исследование, проведенное в 2005 г., в котором участвовали более 8000 женщин, показало, что уровень заражения ВПЧ ВР после 65 лет был выше, чем у женщин 35–64 лет [3].

В результате обследования 20 тыс. женщин на ВПЧ-инфекцию в 9 провинциях Китая показано, что уровень инфицирования ВПЧ ВР у женщин в постменопаузе составил 17,2%, что существенно не отличалось от показателя среди женщин до наступления менопаузы (16,4%) [13]. Однако в популяционном исследовании Янга и соавт. при анализе скрининга РШМ определен значительно более высокий показатель ВПЧ-позитивности у женщин в возрасте 55–65 лет [15]. Авторы отметили, что в общей частоте инфицирования ВПЧ не было значимых различий среди жен-

шин до и после менопаузы, но в определенной возрастной группе (55–65 лет) после менопаузы частота инфицирования отмечалась значительно выше, чем в других возрастных группах [15].

Высокая распространенность ВПЧ у женщин в постменопаузе может быть связанной с постепенным угасанием функции яичников и изменениями, сопровождающими это состояние: истончением слизистой оболочки влагалища, уменьшением или даже исчезновением лактобактерий, что в свою очередь оказывает влияние на состав микроэкологии (биоценоза) влагалища и является ко-фактором прогрессирования/персистенции ВПЧ-инфекции [16].

Скорость клиренса ВПЧ и риск возникновения опухоли, ассоциированной с ВПЧ, тесно связаны с составом вагинальной микрофлоры [17]. Воспалительные изменения могут быть следствием нарушения биоценоза влагалища и в свою очередь нарушать защитный механизм влагалища — локальный иммунитет. Это создает благоприятные условия для инвазии и размножения патогенных микроорганизмов, увеличивая риск инфицирования и персистенции ВПЧ [11, 20, 21]. В результате репродуктивная система женщин в постменопаузе становится более восприимчивой к канцерогенным факторам и онкоассоциированным инфекциям.

Известно, что наиболее распространенными канцерогенассоциированными типами ВПЧ являются ВПЧ16, ВПЧ18, но в целом ряде исследований отмечено, что при выявлении CIN II–III и РШМ выявлялись и другие типы ВПЧ — 52, 58, 53. ВПЧ 52-го и 58-го типов оказались более распространенными по сравнению с представленными ранее данными, и могут являться причиной аномальной цитологии у 19,8%, а по некоторым данным, у 22,4% пациенток [12, 18, 20].

Агрессивное течение ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий неоспоримо и принято всеми научными сообществами, изучающими эту проблему. Практические руководства рекомендуют биопсию шейки матки женщинам с положительными результатами теста на ВПЧ16 и ВПЧ18 (важные канцерогенные факторы) независимо от

результатов цитологического исследования шейки матки [19].

### Скрининг РШМ

Настоящие рекомендации USPSTF по скринингу РШМ (2018) предполагают, что женщины старше 65 лет, у которых ранее не было факторов высокого риска и которые прошли полный скрининг, могут быть исключены из дальнейшего обследования. Однако исследование, проведенное Кастаньоном, показало, что защитная сила предыдущих отрицательных результатов скрининга женщин на РШМ со временем теряет свою значимость, число пациенток, прекративших скрининг в 65 лет, было вдвое больше, чем в 75 лет [22]. Это исследование также показало, что уровень инфицирования ВПЧ у женщин в возрасте старше 65 лет был значительно выше.

Данные Национального онкологического центра Китая показали, что новые случаи РШМ у женщин в возрасте старше 60 лет составляют 23,76% от общего числа новых случаев, из которых 19,21% приходится на возраст 60–74 лет, 4,55% — на возраст старше 75 лет. Результатом этих исследований явилось то, что практические рекомендации предлагалось использовать в качестве руководства, но окончательное клиническое решение основывалось на индивидуальном подходе и персонализированном скрининге [23].

### Клинические особенности предраковых поражений шейки матки

Интерес представляет ряд работ, посвященных анализу клинических особенностей предраковых поражений шейки матки у женщин в постменопаузе. В одном из исследований с участием 2013 пациенток проведена подробная характеристика предраковых поражений шейки матки у женщин в постменопаузе с HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions). Обнаружено, что у женщин с положительным результатом на мРНК ВПЧ ВР был значительно повышен риск HSIL или более тяжелых поражений (29,7%), цитологическая интерпретация ASCUS или более тяжелая степень поражения выявлялась в 59,9% в течение периода наблюдения на протяжении 49 месяцев. Напротив, ни у одной из ДНК-

позитивных женщин ВПЧ с отрицательным результатом на мРНК ВПЧ ВР на исходном уровне не развился HSIL во время последующего наблюдения, хотя риск развития поражений низкой степени, таких как ASCUS или LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), наблюдался в 26,1% случаев.

Авторы сделали следующие выводы: кольпоскопия у женщин в постменопаузе часто неадекватна, шейка матки преимущественно является зоной трансформации III типа, что затрудняет кольпоскопическую интерпретацию. Поражение у женщин в постменопаузе чаще имеет распространенный характер и поражает не только цервикальный канал, но и стенку влагалища. В связи с данным фактом клиническое внимание следует уделять выскабливанию цервикального канала и тщательному обследованию стенок влагалища. Было также отмечено, что у женщин в постменопаузе, особенно при продолжительности менопаузы >5 лет, увеличивается доля рецидивов после конизации шейки матки, что требует дальнейшего активного вмешательства и лечения [19, 20].

### Персистенция и элиминация ВПЧ

Вопросы персистенции и элиминации ВПЧ актуальны на сегодняшний день. Известно, что в 90% случаев происходит элиминация вируса в течение 1 или 2 лет. Это означает, что определенные типы ВПЧ не могут быть обнаружены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах мазков из шейки матки или влагалища [1], человек больше не инфицирован, и ему не нужно беспокоиться о возможных долгосрочных последствиях инфекции. Но доказать, что ВПЧ полностью нет, конечно, невозможно. Быть уверенным является ли повторное обнаружение типоспецифического ВПЧ реактивацией персистирующей инфекции низкого уровня или результатом новой инфекции, также не представляется возможным в полной мере [6–9].

Остается открытым вопрос, когда впервые возникла эта инфекция: тот же самый изолят ВПЧ, полученный женщиной в молодом возрасте с началом половой жизни или это новая инфекция, приобретенная в более позднем возрасте (в возрасте 45–60 лет) — в годы, непо-

средственно предшествовавшие заражению?

Альтернативная гипотеза состоит в том, что ВПЧ может существовать в низкоуровневом персистентном состоянии, повторно активироваться в более позднем возрасте и вызывать заболевание. Распространенность ВПЧ-инфекции достигает пика в возрасте 20–25 лет, и после постепенного снижения второй пик распространенности ВПЧ приходится на пятое или шестое десятилетие жизни женщин [10]. РШМ также достигает своего пика примерно в том же возрасте.

Когортное исследование, проведенное Gravitt et al. с целью выяснения вопросов выявления ВПЧ и возможной реактивации ранее существовавшей ВПЧ-инфекции у пожилых женщин [11], проведено с участием 843 женщин в возрасте 35–60 лет. Было выявлено, что возрастная распространенность ВПЧ ВР снизилась среди женщин, имевших менее 5 половых партнеров в течение жизни, но не среди женщин, имевших ≥5 половых партнеров в течение жизни. Кроме того, популяционный атрибутивный риск ВПЧ ВР инфекции был выше среди пожилых женщин (87,2%), имевших ≥5 половых партнеров в течение жизни по сравнению с более молодыми женщинами (28,0%). Напротив, популяционный атрибутивный риск, связанный с новым сексуальным партнером, составил 28% среди молодых женщин по сравнению с 7,7% среди пожилых женщин. Авторы пришли к выводу: пожилые женщины могут подвергаться риску «реактивации» ВПЧ и отметили влияние возраста и числа половых партнеров в течение жизни на течение ВПЧ-инфекции.

Среди лиц с ослабленным иммунитетом ВПЧ, персистирующий в

течение многих лет в низких титрах, может быть причиной высокого уровня ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Высокий уровень заболеваемости у женщин этой группы может быть результатом реактивации низкоуровневого персистирующего ВПЧ по мере ослабления иммунитета [13, 14].

### Заключение

Таким образом, несмотря на то что сейчас существуют безопасные и эффективные вакцины для предотвращения заражения наиболее важными онкогенными типами ВПЧ и ассоциированными с ними заболеваниями у молодых женщин, пройдут десятилетия, прежде чем станет заметно снижение заболеваемости РШМ. Невакцинированные сегодня женщины старше 30 лет подвергаются постоянному риску РШМ в течение следующих 20–30 лет.

Атрофические процессы, снижение локального иммунитета, нарушение клеточной дифференцировки – изменения, сопровождающие постменопаузальный период, способствуют персистенции ВПЧ ВР и развитию неопластических процессов шейки матки.

Стандартные методы, на которые опирается клиницист в рамках профилактики РШМ, теряют свою чувствительность и специфичность в связи с изменениями, происходящими в организме женщины в период постменопаузы.

Большое значение приобретает ВПЧ-тестирование как высокочувствительный метод выявления групп, угрожаемых на развитие CIN и РШМ.

Пожилым женщинам следует подробно объяснить, что обнаружение ВПЧ не всегда указывает на новую инфекцию, а может быть результатом инфекции, приобретенной много лет назад.

Женщины в возрасте от 65 до 69 лет, прошедшие скрининг РШМ в первые 3 года, имеют более низкий риск смерти от данного заболевания.

Несмотря на предположение, согласно которому женщины с отрицательным результатом мРНК ВПЧ и цитологическим ASCUS или LSIL могут проходить повторный скрининг каждые 3 года, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования, чтобы определить, могут ли эти предположения также применяться к когорте пациенток в постменопаузе.

Естественные возрастные изменения, в т.ч. иммуносенесценция (иммуностарение), которое включает снижение многих аспектов функции иммунной системы и естественным образом возникает в процессе старения, можно также рассматривать как кофактор реактивации ВПЧ и, следовательно, более агрессивного течения ВПЧ-ассоциированных заболеваний в когорте пожилых женщин.

Таким образом, необходимо отметить, что скрининг женщин старше 69 лет, действительно, может снизить смертность от РШМ. В связи с этим все чаще звучат предложения изменить возраст окончания скрининга РШМ. Необходимы дальнейшие исследования, основанные на эпидемиологической, поведенческой и клинической точках зрения, для того чтобы лучше понять естественное течение ВПЧ инфекции у пожилых женщин, значимость персистенции и реактивации ВПЧ не только у возрастных, но и у всех женщин в целом.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010/WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre), 2021.
2. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция. Теоретические и практические аспекты. М., 2018. 88 с. [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Papillomavirus infection. Theoretical and practical aspects. M., 2018. 88 p. (In Russ.).]
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer J. Clin. 2018;68(6):394–424.
4. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Коллектив авторов. Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. М., 2020. 80 с. Diagnosis, treatment and prevention of cervical intraepithelial neoplasia. The team of authors. Ed. by V.N. Prilepskaya, G.T. Sykhikh, M., 2020. 80 p. (In Russ.).]
5. Brown D.R., Weaver B. Human papillomavirus in older women: new infection or reactivation? J Infect Dis. 2013;207:211–2. Doi: 10.1093/infdis/jis562.
6. Vargas S., Valente M.P., Almeida M.M., et al. Isolated non-16/18 high-risk human papillomavirus cervical infection: re-evaluation after one year. Acta Med Port. 2019;32:588–92. Doi: 10.20344/

- amp.10183.
7. Диагностика, лечение и профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в акушерско-гинекологической практике. Учебное пособие. Коллектив авторов. М., 2019. 84 с. [Diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated diseases of the cervix in obstetric and gynecological practice. Tutorial. The team of authors. M., 2019. 84 p. (In Russ.).]
  8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). M., 2020. (In Russ.).]
  9. Гусаков К.И., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология. 2019;8:33–9. [Gusakov K.I., Nazarova N.M., Prilepская V.N. Prospects for the prevention of cancer associated with human papillomavirus. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol.* 2019;8:33–9. (In Russ.).] Doi: 10.18565/aig.2019.8.33-39.
  10. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):221–41. [Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guidelines for drug treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennye opukholi=Malignant tumors.* 2020;10(3s2-1):221–41. (In Russ.).] Doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13.
  11. Lynge E., Rygaard C., Baillet M.V., et al. Cervical cancer screening at crossroads. *APMIS.* 2014;122(8):667–73. doi:10.1111/apm.12279.
  12. Andersen B., Christensen B.S., Christensen J., et al. HPV-prevalence in elderly women in Denmark. *Gynecol Oncol.* 2019;154:118–23. Doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.680.
  13. Herrero R., Castle RE., Schiffman M., et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste. Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005;191:1796–807. Doi: 10.1086/428850.
  14. US Preventive Services Task Force. Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation statement. *JAMA.* 2018;320:674–86. Doi: 10.1001/jama.2018.10897.
  15. Saei Ghare Naz M., Kariman N., Ebadi A., et al. Educational interventions for cervical cancer screening behavior of women: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:875–84. Doi: 10.22034/APJCP.2018.19.4.875.
  16. Elit L. Role of cervical screening in older women. *Maturitas.* 2014;79(4):413–20. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.09.012.
  17. Shen Y, Xia J, Li H, Xu Y, Xu S. Human papillomavirus infection rate, distribution characteristics, and risk of age in pre- and postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):80. Doi: 10.1186/s12905-021-01217-4.
  18. Kiff J.M., Cotter M., Munro E.G., et al. Cervical Cancer Screening in Postmenopausal Women: Is It Time to Move Toward Primary High-Risk Human Papillomavirus Screening? *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(7):972–78. Doi: 10.1089/jwh.2020.8849.
  19. Zhang X., Guan X.J., Li J.Q., et al. Clinical analysis of cervical intraepithelial lesion in postmenopausal women. 2018;53(10):705–10. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.10.010.
  20. Liu Y.Y., Guo R.X., Li B.J., et al. Characteristics of cervical precancerous lesions in postmenopausal women. *Chin J Obst Gynecol.* 2021;56(2):114–20. Doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20201010-00768.
  21. Гусаков К.И., Назарова Н.М., Франкевич В.Е. и др. Результаты генотипирования вируса папилломы человека у женщин репродуктивного возраста, вакцинированных от вируса папилломы человека. Акушерство и гинекология. 2020;9:114–19. [Gusakov K.I., Nazarova N.M., Frankevich V.E., et al. Results of human papillomavirus genotyping in women of reproductive age vaccinated against human papillomavirus. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol.* 2020;9:114–19. (In Russ.).] Doi: 10.18565/aig.2020.9.114-119.
  22. Asciutto K.C., Borgfeldt C., Forslund O. 14-type HPV mRNA test in triage of HPV DNA-positive postmenopausal women with normal cytology. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1025. Doi: 10.1186/s12885-020-07498-6.
  23. Vicus D., Sutradhar R., Li Y, et al. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):167–71. Doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.037.
  24. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cytol.* 2015;10:121–32. doi: 10.1002/cncy.21521.
  25. Garcia F.A., Cornelison T., Nu o T., et al. Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Polyphenon E in women with persistent high-risk HPV infection and low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2014;132:377–82. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.12.034.
  26. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. Doi: 10.1038/srep16865.
  27. Holt H.K., Zhang L., Zhao F.H., et al. Evaluation of multiple primary and combination screening strategies in postmenopausal women for detection of cervical cancer in China. *Internat J Cancer.* 2017;140(3):544–54. Doi: 10.1002/ijc.30468.
  28. Прендивел У., Санкаранарайянан Р. Кольпоскопия и лечение предраковых заболеваний шейки матки. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. М., 2020. 272 с. [Prendivel W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of precancerous lesions of the cervix. Per. from English. Ed. by V.N. Prilepская, G.T. Sukhikh. M., 2020. 272 p. (In Russ.).]
  29. Ma Z., Chen J., Luan T., et al. Proteomic analysis of human cervical adenocarcinoma mucus to identify potential protein biomarkers. *Peer J.* 2020;8:e9527. Doi: 10.7717/peerj.9527.
  30. Shen Y, Xia J, Li H., et al. Human papillomavirus infection rate, distribution characteristics, and risk of age in pre- and postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2021;21:80. Doi: 10.1186/s12905-021-01217-4.
  31. Liu S.-H., Rositch A.E., Viscidi R.P., et al. Obesity and Human Papillomavirus Infection in Perimenopausal Women. *J Infect Dis.* 2013;208(7):1071–80. Doi: 10.1093/infdis/jit297.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 03.06.2022

Автор для связи: Эльмира Робертовна Довлетханова, к.м.н., старший науч. сотр., Научно-поликлиническое отделение, НИИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия; eldoc@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>

Corresponding author: Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific-Polyclinic Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia; eldoc@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>

**Ожирение как фактор развития гестационного сахарного диабета**

С.Д. Османова, С.Г. Цахилова, М.А. Царькова, А.А. Сащенко

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

**Obesity as a factor in the development of gestational diabetes mellitus**

S.D. Osmanova, S.G. Tsakhilova, M.A. Tsarkova, A.A. Saschenko

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Ожирение относится к факторам риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД) и связанных с ними нежелательных перинатальных исходов и материнских осложнений. На сегодняшний день активно изучается роль генетических маркеров развития ГСД, таких как адипонектин, а также гиповитаминоз витамина D. Считается целесообразным применение витамина D для профилактики развития и лечения ГСД, ожирения, а также для профилактики тяжелых гестационных осложнений. Описаны взаимосвязи между ожирением и ГСД с уровнями адипонектина и витамина D и исходами беременности. Предикторами ГСД являются низкое содержание адипонектина и гиповитаминоз D. Необходимо определение содержания уровня витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением и ГСД и поддержание его на оптимальном уровне путем дотации для профилактики осложнений как у матери, так и у плода.

**Ключевые слова:** гиповитаминоз, адипонектин, гестационный сахарный диабет, ожирение, репродуктивное здоровье

**Для цитирования:** Османова С.Д., Цахилова С.Г., Царькова М.А., Сащенко А.А. Ожирение как фактор развития гестационного сахарного диабета. Фарматека. 2022;29(6):76–79. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.76-79

Obesity is a risk factor for the development of gestational diabetes mellitus (GDM) and related adverse perinatal outcomes and maternal complications. To date, the role of genetic markers for the development of GDM, such as adiponectin, as well as hypovitaminosis D, is being actively studied. Relationships between obesity and GDM with adiponectin and vitamin D levels and pregnancy outcomes are described. GDM predictors include low adiponectin levels and hypovitaminosis D. It is necessary to determine the blood serum vitamin D level in pregnant women with obesity and GDM and maintain its optimal level by administration of vitamin D preparations to prevent complications in both the mother and the fetus.

**Keywords:** hypovitaminosis, adiponectin, gestational diabetes, obesity, reproductive health

**For citations:** Osmanova S.D., Tsakhilova S.G., Tsarkova M.A., Saschenko A.A. Obesity as a factor in the development of gestational diabetes mellitus. Farmateka. 2022;29(6):76–79. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.76-79

**Введение**

Ожирение – это нарушение обмена жиров в результате чрезмерного их скопления в жировых тканях. В 1997 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала понятия «избыточный вес» (индекс Кетле, или масса тела [ИМТ], – 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и «ожирение» (ИМТ > 30, который рассчитывается по формуле масса тела, кг/рост, м<sup>2</sup>) [1]. В 1998 г. ВОЗ признала ожирение хронической патологией – эпидемией XXI в. Последние десятилетия ожирение остается важным вопросом глобальной системы здравоохранения [2]. Еще Гиппократ отмечал, что «внезапная смерть более присуща тучным людям, нежели худым».

С ростом общей распространенности ожирения во всем мире увеличивается процент развития данного заболевания среди женщин детород-

ного возраста. Его распространенность среди беременных достигает от 18 до 39% [3]. Ожирение считается подтвержденным провоцирующим фактором нежелательных перинатальных явлений: дефекта нервной трубки (относительный риск [ОР]=1,87; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,62–2,15), *spina bifida* (ОР=2,24; 95% ДИ: 1,86–2,69), сердечно-сосудистых аномалий (ОР=1,30; 95% ДИ: 1,12–1,51), аномалий развития сердца (ОР=1,20; 95% ДИ: 1,09–1,31), волчьей пасти (ОР=1,23; 95% ДИ: 1,03–1,47), расщелины губы и неба (ОР=1,20; 95% ДИ: 1,03–1,40), атрезии ануса (ОР=1,48; 95% ДИ: 1,12–1,97), гидроцефалии (ОР=1,68; 95% ДИ: 1,19–2,36) и аномалий конечностей (ОР=1,34; 95% ДИ: 1,03–1,73) [4], развития преэклампсии и тромбозомболических осложнений (ОР=1,8; 95% ДИ: 1,3–2,4), повыше-

ния частоты индукции родов и оперативных вмешательств (ОР=2,26; 95% ДИ: 2,04–2,51), мертворождения (ОР=2,07; 95% ДИ: 1,59–2,74) и дистонии плечиков плода (ОР=1,04; 95% ДИ: 0,97–1,12) [5]. В дальнейшем лишняя масса тела у беременных может спровоцировать развитие ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у детей, что увеличивает риск в 1,3 раза (отношение шансов [ОШ]=1,30 при 95% ДИ: от 1,12 до 1,51) [6]. Установлена прямая взаимосвязь между ИМТ у беременных и частотой акушерских осложнений. Следовательно, не только женщины с ожирением, но и женщины с лишней массой тела находятся в зоне развития негативных перинатальных исходов.

У беременных женщин возникают эндокринные и метаболические изменения, которые включают увеличе-

ние массы тела, количества жировой ткани и развитие инсулинорезистентности (ИР). Причиной нарастающей ИР считаются действие плацентарных контринсулярных гормонов и снижение активности транспортеров глюкозы. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме. При наличии факторов риска, таких как ожирение, наследственная предрасположенность к сахарному диабету 2 типа (СД2), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогенемия, секреция инсулина становится недостаточной для преодоления ИР, что приводит к появлению гипергликемии и развитию ГСД [7]. Частота и выраженность ИР при ожирении и ГСД возрастают при увеличении общей жировой массы, особенно при наличии абдоминального ожирения. Фактор его развития, вызывающий неблагоприятное завершение беременности, остается непонятным. Эти данные позволяют сделать выводы, согласно которым такие факторы, как возраст старше 35 лет, масса тела до и во время беременности, гиперандрогенемия, гипергликемия и ИР [8], лежат в основе развития ГСД и связанных с ним патологических состояний [9], повышая частоту неблагоприятных перинатальных исходов [10]. По результатам проведенных анализов, набор массы тела в I триместре беременности не должен превышать 0,5–2,0 кг вне зависимости от первоначального ИМТ, увеличение массы тела более чем на 2,0 кг в I триместре служит важнейшим фактором риска развития ГСД у беременных с нормальной и избыточной массой тела [13]. Также гиперандрогенемия (повышенный уровень общего тестостерона, или индекса свободных андрогенов) наряду с избыточной массой тела/ожирением играет важную роль в патофизиологии ГСД [1]. Считается, что риск развития ГСД возрастает до 10 раз у беременных женщин с ожирением. Между тем информация о распространенности развития ГСД у беременных с лишней массой тела отличается и варьируется от 3 до 11% во всем мире [12]. На сегодняшний

день имеется огромное число научных работ, в которых освещаются вопросы избыточной массы тела, ожирения и ГСД, в ходе которых изучали роль лишнего веса и ожирения как предикторов развития ГСД.

### Маркеры развития ГСД у беременных с ожирением

Адипонектин – гормон, который вырабатывается и секретируется из жировой ткани, концентрация данного пептида снижается при ожирении. Данный пептид обладает основными характеристиками: тормозит процесс развития ожирения, метаболических нарушений и СД2, препятствует атеросклеротическому поражению и воспалительным процессам [13]. Низкое содержание данного пептида менее 10 нг/мл в организме повышает чувствительность к инсулину в плазме крови. Для развития ГСД вместе с гипергликемией также имеют значение и другие диагностированные маркеры: абдоминальный тип ожирения, гиповитаминоз D, гипоадипонектинемия.

При липидном нарушении избыток жира в организме беременной препятствует выработке жирорастворимого гормон-подобного витамина D, создавая его относительный дефицит. Жировая ткань блокирует предшественник витамина D, уменьшая количество субстрата для синтеза 25(ОН)D. В проведенных исследованиях выявлена обратная зависимость между степенью ожирения и содержанием 25(ОН)D [14]. Систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований (2146 участников, из них 433 с ГСД) позволили доказать высокую частоту дефицита витамина D (более 50%) у беременных женщин и выявить значительную взаимосвязь уровня 25(ОН)D в венозной крови и частотой развития ГСД – повышение на 26% по сравнению с лицами с нормальной концентрацией витамина D в сыворотке крови (ОШ=1,26; 95% ДИ: 1,13, 1,41) [15].

Низкий уровень гормона D в сыворотке крови беременных с ожирением ухудшает прогноз акушерских и перинатальных исходов [14, 16].

Методика выявления рисков ожирения и ГСД проста, не требует серьез-

ных математических расчетов, может быть использована врачом-акушером на амбулаторном приеме беременных (ИМТ, окружность талии, окружность шеи, соотношение талия/рост, талия/бедро и соотношение жировых отложений, учитывать расовую и этническую принадлежность, регион проживания женщины с низким воздействием солнца, низким потреблением витамина D, социально-экономическое положение, несбалансированное питание) [15].

### Влияние гипергликемии на плод

При беременности, которая протекает на фоне повышения ИР, главное значение имеют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и материнские гормоны (кортизол, эстрогены, пролактин), содержание которых в крови растет с каждым триместром [17]. При генетической предрасположенности к СД2, ожирению, артериальной гипертензии и т.п. выделение инсулина становится недостаточным для предотвращения ИР, что приводит к гипергликемии у беременной и развитию диабетической фетопатии, изменениям плаценты и увеличению индекса амниотической жидкости. Неблагоприятное течение ГСД приводит к преждевременным родам, асфиксии плода, метаболическим нарушениям адаптации новорожденных, неонатальным болезням и мертворождениям [16, 18].

### Диагностика ГСД

к диагностически подтверждающим исследованиям ГСД относятся определение уровней глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и глюкозотолерантный тест (ГТТ). Диагноз ГСД устанавливается при повышении уровня глюкозы венозной крови натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л. Беременным, относящимся к группе высокого риска развития ГСД, при постановке на учет проводится ГТТ с 75 г глюкозы [19].

### Применяемая терапия к беременным с ГСД и ожирением

В алгоритме лечения ожирения и ГСД предлагается применить мульти-

дисциплинарный подход с участием смежных специалистов (врач-акушер-гинеколог, врач-терапевт, врач-эндокринолог, врач общей практики) в процессе наблюдения и лечения женщины с ГСД для предотвращения осложнений со стороны матери и плода, а также смертности [20].

Принципы терапии включают:

1. Лечебное питание: полноценное, употребление продуктов с низким содержанием калорий, отказ от быстрых углеводов.
2. Регулярные аэробные физические нагрузки минимум по 150 минут в течение недели беременным с ГСД для снижения уровня показателей гликемии в крови в отсутствие ограничений, с разрешения акушера-гинеколога [21].
3. В отсутствие эффективности от проводимой диетотерапии, физических нагрузок на протяжении 14 дней и повышения показателей уровня глюкозы более 5,1 ммоль/л показана инсулинотерапия [22]. В научных исследованиях проведен анализ применения метформина в качестве альтернативы инсулину беременным для лечения ГСД, а также ожирения. Рандомизированные исследования с метформином (от 1000 до 3500 мг/сут начиная с I триместра) показали незначительное снижение лишней массы тела беременных женщин с нормогликемическим ожирением. Однако применение метформина сопровождается диспепсическими явлениями, включая тошноту, диарею и рвоту [23]. Риск развития ГСД не снижается, но в исследованиях говорится о более низких уровнях С-реактивного белка и интерлейкина-6 в сыворотке крови со значительным уменьшением риска развития преэклампсии. Однако эти эффекты не связаны с улучшени-

ем чувствительности к инсулину. Метформин не уменьшает частоту случаев макросомии, но снижает риск госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных [24]. Важно отметить, что метформин предложен в качестве безопасного препарата без тератогенных эффектов и с положительным влиянием на организм беременной при ожирении, но все же его назначение должно быть осторожным. В проведенном мета-анализе зарубежными авторами показано, что использование метформина при ГСД не связано с неблагоприятными исходами матери и новорожденного [25], данные также не подтверждают более высокого полезного эффекта метформина по сравнению с использованием инсулина.

В большом мета-анализе 2020 г., включавшем 11 Кокрановских обзоров (71 исследование, 23 154 женщины без указания на ожирение или лишний вес) продемонстрирована возможная польза для предотвращения развития ГСД при комбинированной диете и физических упражнениях во время беременности по сравнению со стандартным лечением (ОР=0,85; 95% ДИ: 0,71–1,01), при приеме во время беременности по сравнению с плацебо мио-инозитола (ОР=0,43; 95% ДИ: 0,29–0,64), добавок витамина D (ОР=0,51; 95% ДИ: 0,27–0,97) и метформина женщинами с ожирением (ОР=0,85; 95% ДИ: 0,61–1,19) [26].

Женщинам с ГСД для исключения диабетической фетопатии, многоводия и отклонений у плода необходимо проводить УЗИ плода на 28–29-й неделе. Тем, кто получает инсулинотерапию, лечение в условиях стационара не показано в случае отсутствия патологических состояний у матери и плода.

Необходимо решить вопрос о методе родоразрешения на 36-й неделе, исходя из сопутствующей патологии у женщины с ГСД и ожирением. Пациенток с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом родоразрешают в стационарах 3-го уровня в соответствующие сроки гестации [27].

### Заключение

Таким образом, беременные женщины с ожирением и ГСД независимо от срока гестации нуждаются в терапии с целью снижения акушерских, перинатальных и материнских осложнений. На основании вышеизложенного можно сделать вывод: предикторами ГСД являются гиповитаминоз D и низкое содержание адипонектина. В связи с этим необходимо определение содержания уровня витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением и ГСД и поддержание его на оптимальном уровне путем дотации для профилактики осложнений как у матери, так и у плода.

**Вклад авторов.** С.Д. Османова, С.Г. Цахилова – концепция и дизайн исследования. С.Д. Османова, С.Г. Цахилова, А.А. Сашченко – сбор и обработка материала. С.Д. Османова – написание текста. С.Г. Цахилова, М.А. Царькова – редактирование.

**Contribution of authors.** S.D. Osmanova, S.G. Tsakhilova – study concept and design. S.D. Osmanova, S.G. Tsakhilova, A.A. Sashchenko – collection and processing of material. S.D. Osmanova – writing the text. S.G. Tsakhilova, M.A. Tsarkova – editing.

**Финансирование.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Funding.** This work was not funded.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. West S., Ollila M.M., Franks S., et al. Overweight, obesity and hyperandrogenemia are associated with gestational diabetes mellitus: A follow-up cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(10):1311–19. Doi: 10.1111/aogs.13883.

2. World Health Organization. Global Database on BMI. URL: <http://apps.who.int/bmi>

3. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA.* 2006;295(13):1549–55.

4. Stothard K.J., Tennant R.W., Bell R., et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636–50. Doi: 10.1001/jama.2009.113.

5. Giuliani A., Tamussino K., Basver A., et al. The impact of body mass index and weight gain during pregnancy on puerperal complications after spontaneous vaginal delivery. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:383–86.



6. Aviram A., Hod M., Yegorov Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks—a link to maternal nutrition. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;115 (suppl. 1):S6–10. doi: 10.1016/S0020-7292(11)60004-0.
7. Kim S.Y., England L., Wilson H.G., et al. Percentage of Gestational Diabetes Mellitus Attributable to Overweight and Obesity. *Am J Public Health.* 2010;100(6):10471052. doi: 10.2105/AJPH.2009.172890.
8. Yong H.Y., Mohd Shariff Z., Mohd Yusof B.N., et al. Independent and combined effects of age, body mass index and gestational weight gain on the risk of gestational diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2020;10:8486. doi: 10.1038/s41598-020-65251-2.
9. Norman J.E., Reynolds R.M., Reynolds R. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc.* 2011;70:450–6. doi: 10.1017/S0029665111003077.
10. Jensen D.M., Damm P., Sørensen B., et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:413–19. doi: 10.1067/mob.2001.115864.
11. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А. др. Чрезмерная прибавка массы тела как фактор риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин. *Проблемы репродукции.* 2018;24(3):81–7. [Chabanova N.B., Vasil'kova T.N., Polyakova V.A., et al. Excessive weight gain as a risk factor for the development of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(3):81–7. (In Russ.).]
12. Valat A.S. Pregnancy and delivery in underweight and overweight women. *Rev Franc de Gynecol d'Obstet.* 1999;94:384–87.
13. Alfadhli E.M. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015;36(4):399–406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307.
14. Терехина Н.А., Макарова Е.Л., Падруль М.М. Прогностическое значение определения содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением. *Медицинский алфавит.* 2016;3(19):97. [Terekhina N.A., Makarova E.L., Padrul' M.M. Prognostic value of determining the content of vitamin D in the blood serum of obese pregnant women. *Meditinskii alfavit.* 2016;3(19):97. (In Russ.).]
15. Milajerdí A., Abbasi F., Mousavi S.M., Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2576–86. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.037.
16. Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Дисбаланс адипокинов в крови беременных при ожирении. *Пермский медицинский журнал.* 2016;33(5):38–42. [Makarova E.L., Terekhina N.A., Padrul' M.M. Imbalance of adipokines in the blood of pregnant women with obesity. *Permskii meditsinskii zhurnal.* 2016;33(5):38–42. doi: 10.17816/pmj33538-42. (In Russ.).] doi: 10.17816/pmj33538-42.
17. Михалева Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2015;18(1):78–86. [Mikhaleva E.V., Shanina O.M., Saprina T.V. Hormonal, electrolyte disorders and features of hemostasis in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet=Diabetes mellitus.* 2015;18(1):78–86. doi: 10.14341/DM2015178-86.
18. Ахметова Е.С., Мочалова М.Н., Чацкис Е.М. и др. Диабетическая фетопатия: современные возможности прогнозирования и профилактики. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016;3:17–24. [Akhmetova E.S., Mochalova M.N., Chatskis E.M. et al. Diabetic fetopathy: modern possibilities of forecasting and prevention. *Zabaika'skii meditsinskii vestnik.* 2016;3:17–24. (In Russ.).]
19. Луценко Л.А. Лабораторная диагностика и ведение гестационного сахарного диабета на современном этапе. *Международный эндокринологический журнал.* 2016;5(77):57–60. [Lutsenko L.A. Laboratory diagnosis and management of gestational diabetes mellitus at the present stage. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal.* 2016;5(77):57–60. (In Russ.).]
20. Kintiraki E., Gouli D.G. Gestational diabetes mellitus: Multi-disciplinary treatment approaches. *Metab.* 2018;86:91–101. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.025.
21. Mitanchez D., Ciangura C., Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients.* 2020;12(2):353. doi: 10.3390/nu12020353.
22. Дедов И.И., Сухих Г.Т., Бурдумкулова Ф.Ф. и др. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. *Проблемы репродукции.* 2018;24(Suppl. 6):115–27. [Dedov I.I., Sukhikh G.T., Burumkulova F.F., et al. Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum care. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(Suppl. 6):115–27. (In Russ.).]
23. Dodd J.M., Louise J., Deussen A.R., et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GPOW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2019;7(1):15–24. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30310-3.
24. D'Ambrosio V., Brunelli R., Vena F., et al. Metformin reduces maternal weight gain in obese pregnant women: A systematic review and meta-analysis of two randomized controlled trials. *Diab Metab Res Rev.* 2019;35(6):e3164. doi: 10.1002/dmrr.3164.
25. Butala S., Gutierrez L., Lodha A., et al. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diab Med.* 2017;34(1):27–36. doi: 10.1111/dme.13150.
26. Griffith R.J., Alsweller J., Moore A.E., et al. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD012394. doi: 10.1002/14651858.CD012394.pub3.
27. NICE. NICE Guideline 3: Diabetes in Pregnancy: Management from Preconception to the Postnatal Period. 2015.

Получена / Received: 13.05.2022

Принята в печать / Accepted: 07.06.2022

Автор для связи: Суйдукх Джамалуддиновна Османова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; suydukh.osmanova@inbox.ru

Corresponding author: Suydukh D. Osmanova, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; suydukh.osmanova@inbox.ru

#### ORCID:

С.Д. Османова (S.D. Osmanova), <https://orcid.org/0000-0001-7347-845X>

М.А. Царькова (M.A. Tsarkova), <https://orcid.org/0000-002-9347-8294>

© Н.З. Маммаева, И.Б. Манухин, К.А. Силаев, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.80-84>

## Современные подходы к лечению бактериального вагиноза у беременных

Н.З. Маммаева, И.Б. Манухин, К.А. Силаев

Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

## Modern features of the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women

N.Z. Mammaeva, I.B. Manukhin, K.A. Silaev

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у беременных женщин, характеризующихся уменьшением числа лактобактерий и увеличением колонизации разнообразными факультативными и облигатными анаэробами. В обзорной статье рассматриваются проблемы БВ у беременных, механизмы его развития, современная диагностика и тактика лечения. Перспективным направлением в лечении БВ у беременных можно считать одновременное использование антибактериальных препаратов и пробиотиков, разных по времени применения (утром и вечером), с уменьшением курса терапии и снижением антибиотической нагрузки на организм. Применение пробиотиков у беременных одновременно с антибактериальной терапией способствует повышению эффективности лечения, благоприятно влияет на течение гестационного периода, а также в последующем – на родоразрешение.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, беременность, клиндамицин, гарнарелла, пробиотик

**Для цитирования:** Маммаева Н.З., Манухин И.Б., Силаев К.А. Современные подходы к лечению бактериального вагиноза у беременных. Фарматека. 2022;29(6):80–84. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.80-84

Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common diseases in pregnant women, characterized by a decrease in the number of lactobacilli and an increase in colonization by a variety of facultative and obligate anaerobes. The review article discusses the problem of BV, the mechanisms of its development, modern diagnostics and treatment tactics. The simultaneous use of antibacterial drugs and probiotics at separate times (morning and evening), with a decrease in the duration of course of therapy, and a decrease in the antibiotic burden on the body can be considered as a promising direction in the treatment of BV. The correction of the vaginal microbiota in pregnant women by the use of a probiotic containing lactic acid and glycogen deserves particular attention. The use of probiotics in pregnant women simultaneously with antibiotic therapy improves the effectiveness of treatment, has a positive effect on the course of the gestational period, and also on delivery in the future.

**Keywords:** bacterial vaginosis, pregnancy, clindamycin, garnarella, probiotic

**For citations:** Mammaeva N.Z., Manukhin I.B., Silaev K.A. Modern features of the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women. Farmateka. 2022;29(6):80–84. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.80-84

### Введение

Распространенность бактериального вагиноза (БВ) у беременных составляет 30–40% [1]. Согласно последним данным, рецидивы БВ во время беременности развиваются через 2–4 месяца после проведенного курса лечения в 40–60% наблюдений [2, 3, 4]. К факторам риска относят возраст меньше 30 лет, социально-экономический статус, курение, половую активность, наличие более одного полового партнера, контрахте до 18 лет, спринцевание; инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), ВИЧ-инфекцию [5].

БВ увеличивает риск инфицирования возбудителями ИППП [4, 6, 7] и характеризуется увеличением риска развития осложнений беременности, таких как самопроизвольный выки-

дыш, преждевременные роды, хориоамнионит и дефицит массы тела при рождении ребенка. По последним данным зарубежных исследований, риски преждевременных родов у беременных с БВ составляют 31,3% [8]. При проведенном мета-анализе у 20 232 беременных обнаружено, что пациентки с БВ имеют в 2 раза больший риск ПР и в 9 раз увеличен риск самопроизвольного выкидыша [9].

Клинические симптомы БВ, как у небеременных, так и у беременных проявляются в виде неприятного рыбного запаха, патологических выделений из влагалища, зуда, которые влияют на качество жизни. БВ в настоящее время определяют как нарушение микробиоты влагалища, для которого характерен сдвиг микрофлоры от нор-

моценоза к дисбиозу, который характеризуется уменьшением числа лактобактерий и повышением доли анаэробных, в т.ч. факультативных *Gardnerella* spp., *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., и других т.н. БВ (*Bacterial vaginosis*)-ассоциированных бактерий [4, 6, 7].

### Патогенез БВ

Было доказано, что *G. vaginalis* находится во влагалище приблизительно в 95–100% случаев при БВ и является патогенным микроорганизмом при данном заболевании. *G. vaginalis* имеет способность причинять вред пациентке больший, чем остальные БВ-связанные микроорганизмы, которые прилипают к поверхности слизистой оболочки влагалища, вырабатывая токсин вагинолизин, и проявляют высокую цитоток-

сическую активность. Отличительной чертой БВ является образование полимикробных биопленок на слизистой оболочке влагалища. Наличие биопленки и ее увеличение формирует питательную среду для других анаэробных бактерий [8].

Согласно данным современных исследований, биопленки *G. vaginalis* меняют профиль экспрессии генов и обуславливают стойкость к антимикробным препаратам. В результате этого БВ переходит из хронической в рецидивирующую форму. Затем патогенные штаммы заменяют лактобактерии, которые остаются на поверхности влагалища в увеличенном количестве и способствуют образованию биопленки. Происходит взаимодействие *G. vaginalis* и *Prevotella bivia*, что оказывает поддержку в развитии БВ. Затем сиалидаза, которая производится несколькими BV-связанными бактериями, помогает уничтожению защитного слоя эпителия влагалища и вызывает увеличенную способность передачи инфекций из нижнего отдела урогенитального тракта у женщин восходящим путем [11, 12].

### Современная диагностика БВ

Диагностика БВ у беременных основывается на критериях Амсея и Ньюджента. Наибольшее распространение получили критерии Амсея, актуальные в клинической практике, чем оценка по критерию Nugent. Диагноз БВ основывается на 3–4 критериях: увеличенное количество выделений из влагалища, повышение pH содержимого влагалища выше 4,5, положительный аминный тест, наличие «ключевых клеток» в мазке. При наличии трех критериев из четырех устанавливается диагноз БВ. Чувствительность и специфичность критериев Амсея в диапазоне от 37 до 70% и 94 до 99% [4, 11, 13]. Окрашивание по Грамму оценивается с помощью критериев Nugent. Суть метода заключается в количественном определении морфотипов бактерий, таких как лактобактерии и *G. vaginalis* и мобилункус, количество которых оценивают в баллах. Сумма баллов выше 7 указывает на заболевание БВ, 4–6 –

на промежуточный тип и 0–3 балла – на нормоценоз. Чувствительность метода составляет 80%, специфичность – 88%. Также используется полимеразная цепная реакция в реальном времени – количественное определение лактобактерий, условно-патогенных и патогенных бактерий (Флороценоз или Фемофлор – 16) с чувствительностью – 90,5–96,7%, специфичностью – 85,8–95% [4, 11, 14].

В настоящее время существуют экспресс-тесты для диагностики БВ. Тест OSOM BV Blue определяет уровень сиалидазы во влагалище. Сиалидаза вырабатывается *G. vaginalis* и *Bacteroides*, чувствительность и специфичность анализа составляет от 88 до 94% и от 91 до 98%. В проведенном проспективном исследовании P. Foessel et al. определили уровень сиалидазы тестом OSOM BV Blue у бессимптомных беременных пациенток. Тест показал чувствительность 81% и специфичность 100%, прогностическое значение составило 100% [15].

Тест FemExam определяет уровень пропиламинопептидазы и измеряет уровень pH. Чувствительность теста – 91%, специфичность – 61% [11, 12]. В настоящее время существует анализ на маркеры иммунной системы для диагностики БВ. Иммуноанализ IMMULITE (Германия) определяет уровень TNF- $\alpha$ , IL-6 и IP-10. Иммуноанализ QuickLine (Биотек, Германия) определяет уровень цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6. Исследование зарубежных авторов показало, что иммуноанализ IMMULITE при определении уровня маркеров (IL)-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IP-10 во влагалище пациенток с БВ имеет чувствительность 72% и специфичность 81%. А при исследовании цитокинов в сочетании pH-метрией влагалища чувствительность теста составила 86%, специфичность 62%. Также авторы обнаружили, что при определении IL-1 $\alpha$  в сочетании pH-метрией чувствительность составила 86% и специфичность 64% [14].

Авторы показали, что скрининг, выявление и раннее лечение БВ у беременных снижает риски недоношенности, ПР, улучшает перинатальный исход. Так, в проведенном исследова-

нии L. Toboso Silgo, S. Cruz-Melguizo et al. у беременных I триместра с аномальными выделениями имели в 5 раз повышенный риск преждевременного разрыва плодных оболочек, чем беременные с нормальными выделениями (5,3% против 1,1%, ОШ=5,11; 95% ДИ: 1,20–21,71; p=0,028). Согласно последним данным приведенных авторами, у бессимптомных беременных БВ увеличивается риск недоношенности (ОШ=2,16; 95% ДИ: 1,56–3,00), позднего выкидыша (ОШ=6,32; 95% ДИ: 3,65–10,94) и материнской инфекции (ОШ=2,53; 95% ДИ: 1,26–5,08). В связи с этим беременным необходимо проводить скрининг на БВ в первом триместре, особенно для беременных, имеющих наличие БВ в анамнезе предыдущих беременностей [14, 16].

Таким образом, диагностика БВ у беременных с клиническими симптомами основывается на критериях Амсея, Ньюджента, ПЦР-диагностике, часто применяемых в практике лечащего врача. Ранняя диагностика бессимптомных беременных необходима при наличии в анамнезе БВ и ПР во время предыдущих беременностей. В остальных случаях скрининг у беременных на БВ не рекомендуется.

### Терапия БВ

Рекомендуемые и альтернативные схемы в соответствии с руководящими принципами Центров США по контролю и профилактике ИППП, а также Европейскими руководящими принципами 2018 г. для лечения у небеременных включают такие препараты, как метронидазол (250 мг 3 раза в день внутрь или 500 мг 2 раза в течение 7 дней или 0,75 мг геля, интравагинально в течение 5 дней) и клиндамицин (300 мг 2 раза в день внутрь в течение 7 дней или 5%-ный крем в течение 7 дней, интравагинально). По мнению J.D. Sobel, пероральный прием антибиотиков более эффективен и не сопровождается неблагоприятными явлениями. Центры США по контролю и профилактике ИППП рекомендуют назначение препаратов перорально, допустимо также интравагинальное введение антибиотиков для лечения беременных с симптомами БВ [19]. В исследовании, проведен-

ном Р. Brocklehurst et al. с участием 156 женщин, сравнили (клиндамицин и метронидазол) перорально и интравагинально. Наблюдалось небольшое различие только по продолжительности гестационного периода (РС=1,00; 95% ДИ: 0,26–1,74), массы тела при рождении (РС=75,18; 95% ДИ: 25,37–124,99). Антибиотики перорально по сравнению с вагинальными не уменьшали риска развития ПР (ОР=1,09; 95% ДИ: 0,78–1,52; два испытания, 264 женщины). Также была оценена разная частота дозировки антибиотиков, не показавшая существенной разницы в исходах беременности [20].

Согласно клиническим рекомендациям, в Российской Федерации для лечения беременных рекомендуются метронидазол и клиндамицин. Метронидазол 500 мг 2 раза в день или 250 мг 3 раза в день внутрь в течение 7 дней можно применять со II триместра беременности. Клиндамицин рекомендован по 300 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней. Также применяется двухэтапный метод терапии. Первый этап – это изолированная антибактериальная терапия. Она дает кратковременный и неустойчивый эффект, способствует усугублению дисбаланса микробиоты влагалища. Второй этап – применение пробиотиков, которые способствуют восстановлению лактофлоры влагалища. Тем не менее данный подход к лечению дает кратковременный эффект с частыми рецидивами [2]. Лечение бессимптомных беременных в настоящее время остается спорным, т.к. до сих пор отсутствуют сведения, позволяющие оценить эффективность лечения. Согласно последним данным зарубежных авторов, не следует проводить скрининг и лечение бессимптомных пациенток с БВ. В проведенном мета-анализе испытаний было доказано, что лечение бессимптомных беременных пациенток с БВ не снижает частоты преждевременных родов [18, 19]. Также у беременных встречается рецидивирующий кандидоз, который связан с повышенным риском недоношенности. Это обусловлено увеличением роста заболеваемости и повышением антимикотической резистентности грибов рода *Candida* [5]. Согласно клиническим рекоменда-

циям, в России используется клотримазол в виде вагинальных таблеток или 2% вагинального крема. Клотримазол 2% крем вагинальный выпускается в комплекте с тремя одноразовыми гигиеническими аппликаторами для точного дозирования препарата и предпочтителен перед другими формами при сочетанном поражении вульвы и влагалища. Клотримазол 2% крем вагинальный применяется интравагинально, высокая концентрация достигает максимума и сохраняется в вагинальном секрете в течение 48–72 ч, оказывая местное действие, не влияя на лактобактерии не оказывает системного действия. Препарат разрешен со II триместра беременности [22].

Терапия БВ у беременных направлена на окончательное подавление развития и размножения патогенов, но усложняется высоким процентом распространенности патогенов многочисленной антибиотикорезистентностью. Данная проблема усугубляется тем, что новые антимикробные препараты в настоящее время практически не появляются, а устойчивость микроорганизмов к имеющимся препаратам формируется очень быстро [23], что обуславливает высокую частоту рецидивов.

Согласно мнению большинства врачей, прием антибиотиков во время беременности наносит вред, тем самым неблагоприятно влияет на плод [24].

Несмотря на высокую эффективность антибиотиков, применяемых для лечения BV-связанных бактерий, улучшающих состояние пациента, заболевание вступает в кратковременную ремиссию, после чего возникает рецидив, что ученые связывают с невозможностью подавлять биопленки, создаваемые БВ-бактериями во влагалище [11]. В связи с этим проводится поиск новых методов повышения эффективности лечения имеющимися антибиотиками с целью увеличения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [25].

Одним из таких методов лечения является применение средств, получивших название «ассистент антибиотика» – веществ, которые могут изменять чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. В исследо-

вании, проведенном А.В. Сгибевым и соавт. утверждается, что допустимыми претендентами на роль «ассистентов антибиотиков» являются представители нормальной микрофлоры женской половой системы. Комплексное применение пробиотиков и антибиотиков в большей степени эффективно за счет способности лактобактерий повышать эффективность антибактериального действия факторов естественной резистентности [23].

В последние годы активно изучается вопрос влияния лактобактерий на результативность антимикробной терапии. Было показано, что действие антибиотиков усиливается не только в присутствии нормальной микрофлоры, но и при введении пробиотического штамма *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* LCR35. Эффективность терапии БВ при этом повышается за счет выполнения ими функций нормальной флоры [25]. Исследование продемонстрировало, что пробиотик, содержащий *Lactobacillus*, подавляет рост, адгезию, образование биопленки, снижает вирулентность и обладает противовоспалительным свойством [17]. В мета-анализе, выполненном Ziyue Wang et al. сравнили лечение пробиотиком с плацебо и выявили, что клиническое выздоровление на 30-й день наблюдалось в 2 раза чаще (ОР=2,57, 95% ДИ: 1,96–3,37) [26]. В работе Т.П. Яремчука показана повышенная эффективность лечения пробиотиком, в состав которого входит лиофилизат пробиотических штаммов *Lactobacillus plantarum* 200D; *Enterococcus faecium* 77D; *Enterococcus durans* Sm. и аскорбиновая кислота, который использовали вагинально по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней. Терапия проводилась беременным II триместра с угрозой преждевременных родов, гестационным пиелонефритом и дисбиозом влагалища (снижение количества *Lactobacillus* и рост грамотрицательной кишечной флоры в повышенном титре). До лечения у беременных нормальная микрофлора влагалища была представлена (*Lactobacillus* spp. и *St. Epidermidis* – обнаружена в  $1 \times 10^{2-3}$  КОЕ/г (низком титре  $15,0 \pm 8,19\%$ ) с *St. epidermidis*  $1 \times 10^2$  КОЕ/г, *E. coli*

$1 \times 10^4 - 1 \times 10^6$  КОЕ/г (в  $10,0 \pm 6,88\%$  у пациенток) *Enterococcus faecalis* у  $1 \times 10^{4-5}$  КОЕ/г ( $25,0 \pm 9,93\%$  беременных), *Candida albicans*  $1 \times 10^{3-6}$  КОЕ/г). После лечения показатели нормальной микрофлоры улучшились: *Lactobacillus* spp. к  $90,0 \pm 6,88\%$  случаев в концентрациях  $1 \times 10^{5-7}$  КОЕ/г, увеличилась концентрация *St. epidermidis* до  $1 \times 10^4$  КОЕ/г. Концентрация *E. coli*  $1 \times 10^2$  КОЕ/г у  $10,0 \pm 6,88\%$  женщин, *Enterococcus faecalis* в  $1 \times 10^2$  КОЕ/г также у  $10,0 \pm 6,88\%$  беременных, *Candida albicans* –  $1 \times 10^3$  КОЕ/г у  $15,0 \pm 8,19\%$  беременных. У всех пациенток беременность была доношенной, роды были своевременные, без осложнений. Данная терапия показала высокую эффективность и рекомендована для нормализации микробиоценоза влагалища [27].

В работе Н.И. Тапильской и соавт. (2016) показано, что применение пробиотика Лактожиналь (лактобактерии) беременным во II триместре с истмико-цервикальной недостаточностью благоприятно влияет на течение беременности и в последующем на родоразрешение. У пациенток в анализе Фемофлор-16 было обнаружено *Lactobacillus* spp.  $1 \times 10^5$  КОЕ/г,

*G. vaginalis*  $1 \times 10^5$  КОЕ/г *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.  $1 \times 10^5$  КОЕ. После проведенного лечения Лактожиналем 2 раза в день в течение 14 дней показатели микрофлоры улучшились (*Lactobacillus* spp.  $1 \times 10^5$  КОЕ/г, *G. Vaginalis*  $1 \times 10^4$  КОЕ/г *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.  $1 \times 10^3$  КОЕ) [28].

В исследовании, проведенном А.В. Сгибновой и соавт., применение метронидазола с пробиотиком пациентками с БВ привело к нормализации состояния влагалищного микробиоценоза. Эффективность данной терапии составила 80%. Показано, что пробиотики усиливают эффект антимикробного препарата и восстанавливают нормальную микрофлору влагалища [25].

В настоящее время пробиотики позиционируют как препараты второй линии терапии, они разрушают биопленку, нормализуют pH влагалища до нормативных значений [24].

#### Заключение

На основании вышеизложенного перспективным направлением в лечении БВ у беременных в настоящее время можно считать одновременное использование антибактериальных

препаратов и пробиотиков, разных по времени применения (утром и вечером), что способствует уменьшению продолжительности курса терапии, снижению антибиотической нагрузки на организм. Применение пробиотика беременными благоприятно влияет на течение гестационного периода, а также в последующем на родоразрешение.

**Вклад авторов.** Н.З. Маммаева, К.А. Силаев – концепция и дизайн исследования. Н.З. Маммаева., К.А. Силаев – сбор и обработка материала. Н.З. Маммаева – написание текста. И.Б. Манухин, К.А. Силаев – редактирование.

**Contribution of authors.** N.Z. Mammaeva, K.A. Silaev – study concept and design. N.Z. Mammaeva., K.A. Silaev – collection and processing of material. N.Z. Mammaeva – writing the text. I.B. Manukhin, K.A. Silaev – editing.

**Финансирование.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Funding.** This work was not funded.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Muzny C.A., Lanevsky P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovets M.M. Interaction of host and vaginal microbiota in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;32:59–65. Doi: 10.1097/QCO.0000000000000620.
- Рекомендации РОАГ. Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом, М., 2022. 50 с. [Bacterial vaginosis. Clinical guidelines for the management of patients with bacterial vaginosis. М., 2022. 50 p. (In Russ.).]
- Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Хертек С.Е. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности: микробиологические и иммунологические показатели в оценке эффективности терапии. *Акушерства и гинекологии.* 2020;6:98–104. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Khertek S.E. Bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy: microbiological and immunological indicators in assessing the effectiveness of therapy. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetr Gynecol.* 2020;6:98–104. (In Russ.).]
- Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:143–48. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
- Shaffi A.F., Balandya B., Majigo M., Aboud S. Predictors of Bacterial Vaginosis among Pregnant Women Attending Antenatal Clinic at Tertiary Care Hospital in Tanzania: A Cross Sectional Study. *East Afr Health Res J.* 2021;5(1):59–68. Doi: 10.24248/eahrj.v5i1.652.
- Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med.* 2021;19(1):194. Doi: 10.1186/s12916-021-02077-3.
- Sule-Odu A.O., Oluwole A.A., Akadri A.A. Bacterial vaginosis in pregnancy and early labour using Nugent scoring and the implication on foetal outcome. *Ghana Med J.* 2020;54(1):10–6. Doi: 10.4314/gmj.v54i1.3.
- Wang W., Hao J., An R. Abnormal vaginal flora correlates with pregnancy outcomes: A retrospective study from 737 pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;272:64–68. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.013.
- Shimaoka M., Yo Y., Doh K. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Scientific Reports.* 2019;9(1):509. Doi: 10.1038/s41598-018-36964-2.
- Zwittink R.D., van den Munckhof E.H.A., Leverstein-van Hall M.A. The vaginal microbiota in the course of bacterial vaginosis treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(3):651–56. Doi: 10.1007/s10096-020-04049-6.
- Chen X., Lu Y., Chen T. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11. Doi: 10.3389/fcimb.2021.631972.
- Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., et al. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(9):1399–405. Doi: 10.1093/infdis/jiz342.
- Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *Am Soc Microbiol.*

- 2018;56(9). Doi: 10.1128/JCM.00342-18.
14. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Hyunsul Jung. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:354. Doi: 10.3389/fcimb.2020.00354.
  15. Foesselner P., Kiss H., Deinsberger J. Screening Pregnant for women Bacterial Vaginosis Using a Point-of-Care Test: A Prospective Validation Study. *J Clin Med.* 2021;10(11):2275. Doi: 10.3390/jcm10112275.
  16. Toboso Silgo L., Cruz-Melguizo S., de la Cruz Conty M.L., et al. Screening for Vaginal and Endocervical Infections in the First Trimester of Pregnancy? A Study That Ignites an Old Debate. *Pathogens.* 2021;10(12):1610. Doi: 10.3390/pathogens10121610.
  17. Chacra L.A., Fenollar F., Khoudia Diop. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;18:11:672429. Doi: 10.3389/fcimb.2021.672429.
  18. Muzny C.A., Przemyslaw K. A Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2020;47(7):441–46. Doi: 10.1097/OLQ.0000000000001178.
  19. Sobel J.D. Bacterial vaginosis: Treatment. 2022.
  20. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD000262. Doi: 10.1002/14651858.CD000262.
  21. Yudin M.H., Money D.M. No. 211-Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(8):e184–e191. Doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.018.
  22. Клинические рекомендации РОАГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. 2015. 59 с. [Clinical recommendations of the ROAG. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract. 2015. 59 p. (In Russ.)].
  23. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология.* 2017;3:14–20. [Sgibnev A.V., Kremlyova E.A. Potentiation of antibiotic activity by metabolites of normal vaginal microflora. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetr Gynecol.* 2017;3:14–20. (In Russ.)]. Doi:10.18565/aig.2017.3.108-14.
  24. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиотоза влагалища. *Акушерство и гинекология.* 2017;5:32–8. [Kira E.F., Probiotics in the restoration of vaginal microbiocenosis. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetr Gynecol.* 2017;5:32–8. (In Russ.)]. Doi:10.18565/aig.2017.5.32-8.
  25. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., Щетина Ю.С. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. *Акушерство и гинекология.* 2018;4:112–17. [Sgibnev A.V., Kremlyova E.A., Shchetina Yu.S. The combined use of antimicrobial and probiotic drugs as a way to increase the effectiveness of therapy for genital infections. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetr Gynecol.* 2018;4:112–17. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2018.4.113-118.
  26. Wang Z., He Y., Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3859. Doi: 10.3390/ijerph16203859.
  27. Яремчук Т.П. Оценка эффективности пробиотика Неопробио в восстановлении нарушенного микробиома влагалища беременных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2018;8(6):786–94. [Yaremchuk T.P. Evaluation of the effectiveness of the probiotic Neoprobio in restoring the disturbed microbiome of the vagina of pregnant women. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2018;8(6):786–94. (In Russ.)].
  28. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шипицына Е.В. Применение препарата Лактожиналь для коррекции нарушения микробиотоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016;6:90–5. [Tapislkaya N.I., Savicheva A.M., Shipitsyna E.V. The use of the drug Lactoginal for the correction of a violation of the microbiocenosis of the vagina in a pregnant woman with a suture on the cervix: clinical case and literature review. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2016;6:90–5. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/JOWD65689-95.
  29. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med. (Lausanne).* 2018;181:13. Doi: 10.1093/infdis/jiz342.
  30. Bagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA.* 2017;30(12):15–21. Doi:10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa.

Поступила / Received: 05.05.2022

Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

**Автор для связи:** Нина Зайнутдиновна Маммаева, аспирантка кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; letuchka92@mail.ru

**Corresponding author:** Naina Z. Mammaeva, graduate student Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; letuchka92@mail.ru

**ORCID:**

Н.З. Маммаева (N.Z. Mammaeva), <https://orcid.org/000-0003-1130-6649>

К.А. Силаев (K.A. Silaev), <https://orcid.org/000-0002-2714-1722>

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
**акушерство  
ГИНЕКОЛОГИЯ**

www.bionika-media.ru

**Уважаемые читатели!**

Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



**Стоимость подписки на 2022 год:**

**Годовая подписка: 5 808 руб.**

**Второе полугодие: 3 234 руб.**

Ознакомьтесь с журналом и оформить подписку Вы можете на сайте <https://ag.ahs.su/> или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

**В каталоге «Почта России»**  
ПР282 Полугодовая

**В объединенном каталоге «Пресса России»**  
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

**ООО «Урал Пресс»**  
<http://www.ural-press.ru>

**ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»**  
<http://pinform.spb.ru/>

## Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом

Г.Б. Дикке<sup>1</sup>, А.А. Суханов<sup>2</sup>, И.И. Кукарская<sup>2,3</sup>, В.В. Остроменский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Перинатальный центр Тюменской области, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

## Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis

G.B. Dikke<sup>1</sup>, A.A. Sukhanov<sup>2</sup>, I.I. Kukarskaya<sup>2,3</sup>, V.V. Ostromensky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Perinatal Center of the Tyumen region, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

**Обоснование.** Распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в популяции регистрируется на уровне от 14,1 до 24,4%, но значительно выше у пациенток с нарушением репродуктивной функции. ХЭ сопровождается повышенной продукцией цитокинов и хемокинов на локальном уровне, нормализация секреции которых может способствовать восстановлению рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток.

**Цель исследования:** оценить эффективность локальной иммунотерапии с использованием комплекса экзогенных природных цитокинов у пациенток с бесплодием, вызванным ХЭ, по данным катмнеза.

**Методы.** Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование. Обследованы 76 женщин с ХЭ (подтвержден гистологически) и бесплодием, которым проведена этиотропная антибактериальная терапия. Далее в I группе (n=36) применяли препарат Суперлимф 25 ЕД вагинально ежедневно 20 дней, во II (n=40) – наблюдение. Катмнез пациенток, прошедших лечение, оценивали в течение 12 месяцев наблюдения. Данные были доступны для 30 пациенток группы I и для 24 – группы II, у которых беременность наступила в течение указанного периода. Использовали данные, содержащиеся в истории родов, истории развития новорожденных, и личные интервью.

**Результаты.** Лечение с использованием препарата Суперлимф обладает высокой клинической эффективностью и наступлением беременности у 83,3% пациенток в течение 12 месяцев наблюдения против 60% у пациенток, получавших только антибактериальную терапию, и улучшением исходов беременностей – снижением частоты преждевременных родов в 2 раза (60 против 29% соответственно;  $p=0,02$ ) и самопроизвольных выкидышей в 2,5 раза (17 против 42% в ранние сроки и 7 против 13% – в поздние соответственно;  $p=0,04$ ). Не отмечено влияния препарата на течение беременности и состояние новорожденных.

**Заключение.** Использование препарата Суперлимф, модулирующего активность цитокинов, повышает резистентность организма и позволяет улучшать результаты лечения пациенток с бесплодием при ХЭ вирусно-бактериальной природы.

**Ключевые слова:** бесплодие, иммунитет, суперлимф, хронический эндометрит, цитокины

**Для цитирования:** Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. Фарматека. 2022;29(6):86–94. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.86-94

**Background.** The prevalence of chronic endometritis (CE) in the population is recorded at the level of 14.1 to 24.4% but is significantly higher in patients with impaired reproductive function. CE is accompanied by increased production of cytokines and chemokines at the local level, the normalization of the secretion of which can contribute to the restoration of endometrial receptivity in infertile patients.

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of local immunotherapy using a complex of exogenous natural cytokines in patients with infertility caused by CE, according to follow-up data.

**Methods.** A prospective randomized clinical trial was carried out. 76 women with CE (confirmed histologically) and infertility who underwent causal antibiotic therapy were examined. Further, group I (n=36) received Superlymph 25 IU vaginally daily for 20 days; group II (n=40) – no additional treatments. Treated patients were followed-up for 12 months. Data were available for 30 patients in group I and 24 in group II who became pregnant during this period. The data of history of childbirth, developmental histories of newborns and personal interviews were used.

**Results.** Treatment with Superlymph had high clinical efficacy and the onset of pregnancy in 83.3% of patients within 12 months of follow-up versus 60% in patients who received only antibiotic therapy, and improved pregnancy outcomes – a 2-fold reduction in the frequency of preterm birth (60 versus 29%, respectively;  $P=0.02$ ) and spontaneous miscarriages by 2.5 times (17 vs. 42% at the early



stages and 7 vs. 13% at the late ones, respectively;  $P=0.04$ ). There was no effect of the drug on the course of pregnancy and the condition of the newborn.

**Conclusion.** The use of Superlymph, which modulates the activity of cytokines, increases the body's resistance and improves the results of treatment of patients with infertility in CE of a viral-bacterial nature.

**Key words:** infertility, immunity, Superlymph, chronic endometritis, cytokines

**For citations:** Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis. *Farmateka. 2022;29(6):86–94. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.6.86-94*

## Введение

Публикации зарубежных исследователей последних лет свидетельствуют об общей распространенности хронического эндометрита (ХЭ) в популяции на уровне от 14,1 до 24,4% [1, 2]. Однако отмечается, что частота заболевания значительно выше среди бесплодных женщин (2,8–56,8%), у пациенток с рецидивирующей неудачей имплантации (7,7–67,5%) и привычным невынашиванием беременности (9,3–68,3%) [1–5].

Не вызывает сомнений, что основной причиной ХЭ служит микробная инфекция в полости матки, представленная, по современным данным, в большинстве случаев условно-патогенными бактериями. Наиболее часто выявляются *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* и др., а также связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [7]. Однако причинно-следственная связь между ХЭ и *C. Trachomatis* и *N. Gonorrhoeae* остается неопределенной, поскольку частота их обнаружения очень низкая (2–7 и 0–8% соответственно) [8]. В некоторых работах показано, что необъяснимые формы бесплодия связаны с присутствием вируса герпеса HHV-6A [9]; неудачи экстракорпорального оплодотворения у женщин с вирусом папилломы человека (ВПЧ) в 2,5 раза выше по сравнению с неинфицированными [10], ВПГ (вирус простого герпеса)-положительные случаи в группе раннего невынашивания беременности составляют 43 против 16% с отрицательными результатами на ВПГ [11], предполагается участие цитомегаловируса в привычном невынашива-

нии беременности [12]. При этом бактериальный вагиноз связан с инфекцией, вызванной вирусами ВПГ-2, и усиливает ее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию женщины [13].

Еще в 2000 г. проф. В.Н. Сидельникова отмечала, что сочетанная вирусно-бактериальная инфекция у женщин с нарушением репродуктивной функции выявляется в 52,5% случаев [14]. Г.Б. Дикке и соавт. у 62,5% женщин с ХЭ наряду с бактериальной инфекцией выявили вирусы, что было в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой без ХЭ [15]. Ю.Э. Доброхотова и соавт. обнаружили присутствие антигенов вирусов в ткани у 86% пациенток, при этом ВПГ-1 и -2 суммарно выявлялись у 65%, а вирус Эпштейна–Барр – у 55,8% [16]. В более позднем исследовании Г.Б. Дикке и соавт. частота выделения вирусов на этапе отбора пациенток в исследование составила 86,4%, что совпадает с данными вышеупомянутых авторов. При этом в структуре выделенных вирусов среди пациенток, включенных в исследование, преобладали носительницы ВПГ-1, -2, составив 80%, у которых в 50% наблюдений выделение ВПГ сочеталось с другими типами герпес-вирусов и/или с ВПЧ. При этом следует подчеркнуть, что в половине наблюдений у пациенток перед включением в исследование обнаруживались хламидийная и микоплазменная инфекции и условно-патогенные бактерии, преимущественно аэробной группы [17].

Ранее была показана роль цитотоксических NK-клеток в создании неблагоприятных условий для имплантации у пациенток с ВПГ-инфекцией, поскольку активированные клетки CD16+ продуцируют цитокины и

цитотоксические факторы к клеткам эндометрия и трофобласта, что может препятствовать наступлению беременности или способствовать раннему выкидышу [18]. Было обнаружено также, что различные иммуокомпетентные клетки эндометрия секретируют цитокины, привлекая NK-клетки и макрофаги из циркулирующей периферической крови к эндометрию. Увеличение количества NK-клеток в периферической крови приводит к изменению баланса цитокинов в пользу провоспалительного пути Th1, и это, вероятно, оказывает негативное влияние на имплантацию и инвазию клеток трофобласта [19]. Отмечено повышение уровня цитокинов провоспалительного звена, а именно: интерлейкинов (ИЛ) -1 $\beta$  – в 1,8 раза, ИЛ-6 – в 1,6, ИЛ-2 и ИЛ-8 – в 1,2, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – в 1,4 раза, что свидетельствует об активации иммунитета и воспалительной реакции в ответ на инфекцию [17].

ИЛ-1 $\beta$  является основным медиатором T-клеточного иммунного ответа, активность которого нацелена на CD8+-T-клетки. ИЛ-8 представляет собой хемокин, который выполняет две основные функции: индуцирует миграцию нейтрофилов к клеткам-мишеням и стимулирует фагоцитоз. ИЛ-2 увеличивает активность как естественных клеток-киллеров, так и цитотоксических T-клеток, играет ключевую роль в поддержании клеточного иммунитета. ФНО- $\alpha$  – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, влияет на продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- $\gamma$ , активирует лейкоциты и является одним из важных факторов защиты от внутриклеточных бактерий и вирусов. Напротив, индукция противовоспалительных цитокинов

ИЛ-4 и -10 сдерживает их избыточную продукцию, тем самым предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов неинфицированных клеток и тканей [20].

Важно тот факт, что ИЛ-1 $\beta$ , -6 и -8 в небольших концентрациях, обнаруженных у здоровых женщин, стимулируют рост нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.) и подавляют образование биопленок. Однако персистенция условно-патогенных бактерий и вирусов с длительной активацией лейкоцитов и выработкой цитокинов в повышенных количествах, характерная для ХЭ, вызывает парадоксальную реакцию – те же цитокины в высоких концентрациях подавляют нормальную микрофлору и стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов [21], что объясняет частое наличие дисбиозов, нередко рецидивирующих, сопровождающих течение ХЭ.

Продолжительность бесплодного периода в восстановлении репродуктивной функции служит значимым фактором, поскольку, как было показано в работе А.И. Ищенко и соавт., при продолжительности ХЭ более 5,5 лет наступает истощение компенсаторного механизма имплантационной способности эндометрия, что приводит к присоединению атрофического компонента и критичному нарушению его рецептивности [22].

Многие отечественные исследователи предполагают, что хроническое воспаление развивается вследствие длительной персистенции инфекционного агента и нарушения процесса апоптоза, другие говорят о возможном развитии аутоиммунных процессов, которые способствуют прогрессированию воспаления [23].

Однако до сих пор неизвестны механизмы, которые приводят к снижению фертильности при ХЭ, и их изучение продолжает оставаться предметом многочисленных исследований. Недавно было показано, что в слизистой оболочке эндометрия бесплодных пациенток, страдающих ХЭ, наблюдается измененное распределение естественных клеток-киллеров (NK), в частности подавление лимфоцитов CD56<sup>+</sup> и активация цитотоксических NK с фенотипом CD16<sup>+</sup>. Это может сви-

детельствовать о нарушении иммунной толерантности матери к эмбриону, что наряду с другими аномальными иммунными механизмами, включающими регуляторные Т-клетки (Tregs) и главный комплекс гистосовместимости G (HLA-G), их неблагоприятным воздействием на механизмы имплантации и дефектами инвазии трофобласта может быть связано с бесплодием [24].

Успешная имплантация эмбриона и поддержание беременности служат результатом тонкого баланса между эмбрионом и эндометрием, отражающим преобладание профиля цитокинов Th2 (противовоспалительных), по сравнению с профилем цитокинов Th1 (провоспалительных) в эндометрии. Следовательно, любые условия, нарушающие этот баланс, могут изменять восприимчивость эндометрия [4].

Утверждается, что дисбаланс цитокинов Th1/Th2 на уровне эндометрия отражает повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, -1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , по сравнению с таковыми у женщин без ХЭ [8, 25].

В то же время при известной высокой распространенности вирусных инфекций и их влиянии на иммунную систему практически отсутствуют сведения о роли вирусов в этиологии и патогенезе ХЭ и соответствующих подходах к выбору патогенетически обоснованного лечения с учетом данного фактора.

Известно, что ХЭ отрицательно влияет на частоту наступления беременности, выкидышей и рождений. Так, K. Hirata et al. (2021) установили наступление беременности у 30,8% пациенток с ХЭ против 63,0% без ХЭ, частота выкидышей у 75 против 17,7% и живорождений у 7,7 против 51,9% соответственно [6].

По мнению E. Cicinelli et al. (2018), антибактериальная терапия приводит к разрешению ХЭ у большинства пациенток (82,3%) и среди них по сравнению с женщинами без лечения существенно выше частота беременностей (76,3 против 20%) и живорождений (65,8 против 6,6%) соответственно [26]. D.B. McQueen et al. (2013) продемонстрировали, что лечение антибиотиками пациенток с повторным невынашиванием беременности с ХЭ

увеличивало уровень живорождений с 7 до 56% [27]. Кроме того, предлагается модуляция микробиоты половых путей с использованием пробиотических лактобактерий *Lactobacillus reuteri* RC-14 и *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, которые, как уже показано, могут улучшать барьерную функцию эпителиальных клеток эндометрия [28]. N.M. Molina et al. (2020) подчеркивают необходимость использования антибиотиков при ХЭ и выявленных возбудителях, но предостерегают от их длительного применения, что может способствовать усилению дисбактериоза в матке и развитию резистентности микроорганизмов [29].

Ранее изучалось влияние комплекса экзогенных цитокинов в лечении ХЭ и восстановлении баланса иммунной системы на локальном уровне. При анализе в исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. в группе пациенток, получавших препарат, содержащий комплекс экзогенных природных цитокинов, отношение частоты наступления беременности к родам составило 47,4%, а с учетом прогрессирующих беременностей на момент публикации – 63,2% [16], соответствующие показатели в исследовании Г.Б. Дикке и соавт. составили 50 и 76,7%, тогда как в контрольной группе – 20,8 и 33,3% ( $p=0,05$  и  $0,004$  соответственно) [17].

Было показано, что наличие вирусно-бактериальных инфекций у пациенток с бесплодием, вызванным ХЭ, сопровождается нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, что служит основанием к назначению не только антибактериальной терапии, но и препарата локального иммуномодулирующего действия, содержащего экзогенные цитокины (Суперлимф), одновременно с этиотропной терапией или сразу после нее. Лечение с использованием препарата Суперлимф в дозе 25 ЕД курсом 20 дней обладает высокой клинической эффективностью, характеризующейся прекращением выделения вирусов у 66,7% пациенток, нормализацией баланса цитокинов, наступлением беременности у 83,3% пациенток в течение 12 месяцев наблюдения против 60% у пациенток, получавших

только антибактериальную терапию [17]. Достигнутые результаты можно объяснить тем, что цитокинотерапия в адьювантном режиме в комплексе с противомикробной терапией ХЭ приводит к более высокому удельному весу элиминации микробных агентов из полости матки и достоверно снижает степень выраженности ХЭ [30].

Таким образом, модулирующая терапия, направленная на нормализацию цитокинового профиля, может оказать положительное влияние на фертильность пациенток с ХЭ. Интерес представляет изучение катамнеза этих пациенток в отношении не только частоты наступления беременности, но и влияния проведенного лечения на течение и частоту осложнений беременности, ее исходы, а также исходы для плода и новорожденного, что и определило актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценить эффективность локальной иммунотерапии с использованием комплекса экзогенных природных цитокинов у пациенток с бесплодием, вызванным хроническим эндометритом по данным катамнеза.

## Методы

Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование. Настоящее исследование представляет собой завершающий этап исследования, выполненного в 2020 г. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень) в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (2008, Сеул), правилами Надлежащей клинической практики и другими, применимыми в Российской Федерации нормативными документами.

В исследование включены 76 пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Набор пациенток осуществлялся из числа женщин, обратившихся в женскую консультацию Перинатального центра с жалобами на отсутствие беременностей в течение 1–4 лет, и которые до включения в настоящее исследование прошли обследование с целью установления причины бес-

плодия. Диагноз ХЭ был подтвержден гистологически, пациентки прошли курс антибактериальной терапии препаратами, этиотропными для выявленной инфекции.

Методом простой рандомизации с помощью конвертов с вероятностью попадания в группы равной 50% пациентки были разделены на 2 группы: в I (n=36) использовали препарат Суперлимф в дозе 25 ЕД вагинально ежедневно, всего – 20 введений, пациентки II группы (n=40) лечения не получали и находились под наблюдением в течение 12 месяцев для сравнения результатов лечения. Кроме того, были отобраны 40 пациенток без гинекологических заболеваний (в т.ч. с лабораторно подтвержденным отсутствием вирусывыделения из половых путей) для контроля лабораторных показателей цитокинов, которые составили III группу.

Критерии включения: возраст 18–45 лет; наличие маточной формы бесплодия (N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки) продолжительностью не более 5 лет, с гистологически подтвержденным диагнозом хронический эндометрит (N71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки) и прошедших этиотропную терапию антибактериальными препаратами с восстановлением микробиоты влагалища не ранее 3 месяцев до включения в исследование; наличие вирусывыделения (вирусы группы герпеса, ВПЧ); проходимость маточных труб; отсутствие атрофического компонента эндометрия (М-эхо более 8 мм в первой фазе менструального цикла); отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, на момент включения в исследование (кроме вирусных); овуляторный менструальный цикл; изокоагуляция крови; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: мужской фактор бесплодия (тератозооспермия III–IV степени), гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, интраэпителиальные поражения шейки матки, в т.ч. в анамнезе), пороки развития, иные причины бесплодия, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь.

Катамнез пациенток, прошедших лечение, оценивали в течение 12 месяцев наблюдения. Данные были доступны для 30 пациенток группы I и для 24 пациенток группы II, у которых беременность наступила в течение указанного периода. Использовали данные, содержащиеся в истории родов, истории развития новорожденных и личные интервью.

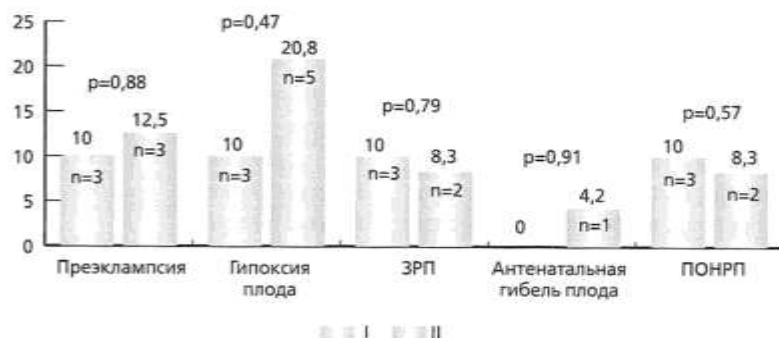
Оценивали первичные результаты и частоту наступления беременности в течение 12 месяцев после лечения и их исходы. Вторичные результаты: оценка течения беременности, частота осложнений, оценка состояния новорожденного.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft® Inc., США). Применяли методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки значимости различий. Количественные показатели представляли в виде  $M (\pm SD)$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – среднее квадратичное отклонение. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число (n) и относительную величину (%). Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи  $\chi^2$ -критерия. Анализ полученных данных проводился сотрудниками, не связанными с ведением больных, участвовавших в исследовании, для создания условий независимой оценки результатов.

## Результаты исследования

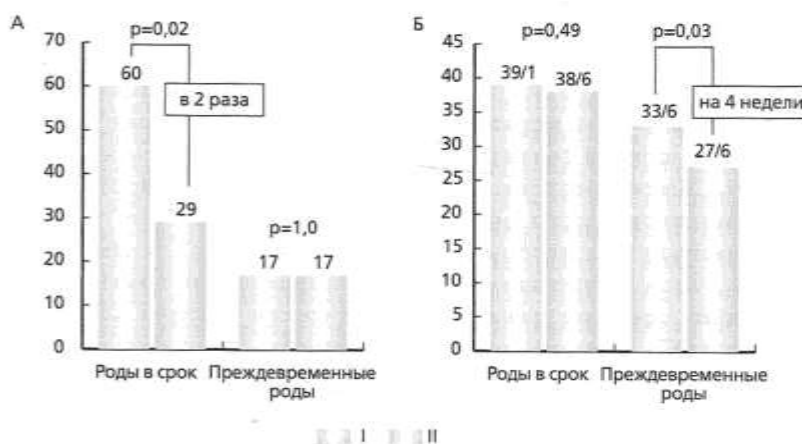
Общая клиническая характеристика пациенток, принявших участие в исследовании, а также динамика клинических и лабораторных показателей представлены в публикации [17]. Средний возраст пациенток составил  $32,1 \pm 4,3$  и  $32,3 \pm 4,9$  в группах I и II соответственно. Статистически значимых различий клинических характеристик между группами I и II по социально-демографическим показателям

Рис. 1. Частота осложнений беременностей, %



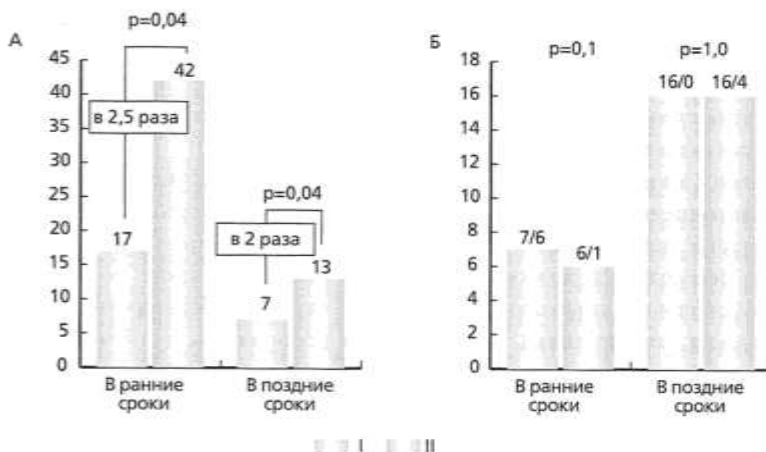
Примечание. ЗРП – задержка роста плода, ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Рис. 2. Исходы беременностей



А – число беременностей, завершившихся родами, %; Б – средний срок родоразрешения, нед/дн.

Рис. 3. Исходы беременностей



А – число беременностей, завершившихся выкидышами, %; Б – средний срок выкидышей, нед/дн.

телям, анамнезу, гинекологической и соматической патологии не было. Продолжительность бесплодия в обеих группах была менее 5 лет ( $p=0,22$ ). Побочные эффекты во время лечения препаратом суперлимф не наблюдались. Приверженность лечению и приемлемость терапии составила 100%.

У 30 (83,3%) пациенток в I и у 24 (60,0%) во II группах в течение 12 месяцев наступила беременность, и данный результат был статистически значимо выше в I группе ( $p=0,047$ ). У большинства пациенток беременность протекала благоприятно. Частота осложнений во время гестации представлена на рис. 1.

Частота осложнений беременности не имела статистически значимой разницы между группами и находилась в пределах популяционных значений.

Исходы беременностей представлены на рис. 2, 3.

Из рис. 2 видно, что роды в срок состоялись у пациенток, получавших лечение препаратом Суперлимф, в 2 раза чаще по сравнению с теми, кто получал только антибактериальную терапию (60 против 29% соответственно;  $p=0,02$ ), при этом сроки родоразрешения не имели статистически значимой разницы. Частота преждевременных родов была одинаковой, однако сроки родоразрешения были более благоприятными в I группе (33 недели 6 дней) по сравнению со II (27 недель 6 дней;  $p=0,03$ ).

Рис. 3 демонстрирует преимущество в I группе, где частота выкидышей в ранние сроки была в 2,5 раза (17 против 42%), а в поздние – в 2 раза (7 против 13%) ниже по сравнению со II ( $p=0,04$ ). Сроки выкидышей статистически значимо не различались. То есть применение препарата суперлимф у пациенток с ХЭ существенно снизило риск прерывания беременности в ранние сроки (отношение шансов – ОШ=0,22, 95% доверительный интервал – ДИ: 0,06–0,81;  $p=0,04$ ). Расчет ОШ для определения риска прерывания беременности в поздние сроки оказался также убедительным (ОШ=0,60, 95% ДИ: 0,08–0,83;  $p=0,04$ ).

Рождение детей с малой массой тела для гестационного возраста в обеих группах было одинаковым: 10% (3/30) –

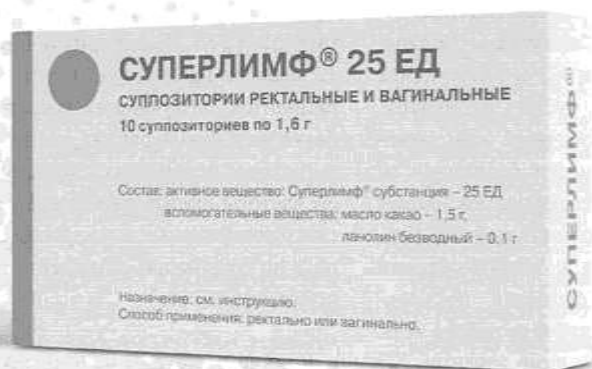
# СУПЕРЛИМФ®

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

## ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ ([WWW.DISSERCART.COM](http://WWW.DISSERCART.COM))

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием<sup>2</sup>
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы<sup>3</sup>
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*<sup>4</sup>



## ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ  
ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению.

<sup>2</sup> Ковальчук Л.В., Тендрякова Л.В., Зайцев В.Ф., Борозин О.А. "Подавление цитотоксического действия вируса герпеса простого герпеса типа комплексом полипептида (препарат Суперлимф) in vitro". Журнал "Иммунитет". 2005. №4. С.10-13.

<sup>3</sup> Ковальчук Л.В., Зайцев В.Ф., Николаева Л.В., Дюкина Е.Н., Щегольков О.Н. "От аутоиммунитета к контролируемой терапии комплексом активных - Суперлимф". "Аллергия: акция и клиническая иммунология". 2005. №10. С.10-13.

<sup>4</sup> Ковальчук Л.В., Генинская Л.В., Мирза А.Ф., Яковлев Т.А., Жосаниа С.И. "Противомикробные пептиды: иммунная система: клинические аспекты". "Медицина и иммунология". 2002. том 4 №2. стр. 20-26.



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»  
105187 г. Москва,  
ул. Щербаковская д.53 к.15,  
Тел/факс: +(495) 729-49-20  
email: info@immunohelp.ru

Больше информации на сайте  
[www.superlimf.ru](http://www.superlimf.ru)



в I группе и 8,3% (2/24) – во II;  $p=0,79$ . Неврологических нарушений у детей при рождении не отмечено в обеих группах.

Таким образом, исходы наступивших беременностей были существенно лучше у пациенток, получавших комплексное лечение, в состав которого был включен препарат иммуномодулирующего действия суперлимф. Не отмечено влияния на течение беременности и состояние новорожденных.

### Обсуждение

Суперлимф – средство, в состав которого входят природные цитокины в необходимой концентрации – ИЛ-1 и макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ), ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (ТРФ- $\beta$ ) и ряд минорных примесей цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. Цитокины являются естественным регулятором процесса формирования иммунитета, в т.ч. противовирусного [20]. При недостаточности механизмов активации клеток, которая может быть обусловлена дисбалансом выработки цитокинов, дополнительная доза приводит к усилению функциональной активности клеток иммунной системы, и наоборот, при гиперактивности вызывает нормализацию их деятельности.

Правильность выбранной нами стратегии коррекции иммунного статуса пациенток, страдающих ХЭ бактериально-вирусной этиологии, с применением средства локальной иммуномодулирующей терапии комплексом экзогенных цитокинов подтверждается высокой эффективностью лечения. Под влиянием препарата Суперлимф 25 ЕД после 20-дневного курса лечения произошла нормализация баланса

про- и противовоспалительных цитокинов (у 100% пациенток), что привело к статистически значимому снижению вирусыведения ВПГ-1, -2 с 80 до 43% ( $<0,001$ ) и других типов герпес-вирусов [17], наступлению беременности у 83,3% (30/36) пациенток в I против 60,0% (24/40) – во II группах в течение 12 месяцев ( $p=0,047$ ).

Свойства экзогенных цитокинов, способствовавшие уменьшению вирусыведения, были также продемонстрированы в других исследованиях. Так, описано отсутствие выделения ВПГ и ВПЧ через 2 месяца проведенной терапии препаратом Суперлимф у 93,4 и 100% пациенток с инфекциями нижних отделов половых путей [31–33]. Авторы связывают это действие с прямым ингибирующим влиянием препарата на репликацию вируса в клетках эпителия, а также с опосредованным – через активацию цитотоксических клеток-эффекторов (макрофаги, NK-клетки) [34].

Кроме того, Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2021) продемонстрировано улучшение показателей ангиогенеза и васкуляризации ткани эндометрия (значимое увеличение плотности сосудистой сети) под влиянием препарата Суперлимф при ХЭ и наступлении беременности у 44,2% пациенток, получавших аналогичный курс лечения при длительности бесплодия от 1,5 до 9 лет [16]. Последнее доказывает значимость продолжительности бесплодного периода в восстановлении репродуктивной функции поскольку, как было показано в работе А.И. Ищенко и соавт., при течении ХЭ более 5,5 года наступает истощение компенсаторного механизма имплантационной способности эндометрия, что приводит к присоединению атро-

фического компонента и критичному нарушению его рецептивности [22].

Результаты иммуногистохимического исследования, выполненного Н.И. Тапильской и соавт. [30], продемонстрировали снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+) в стромальном компоненте эндометрия с мелкоочаговым расположением клеток в 81,3% случаев и увеличение числа Т-хелперов (CD4+), что свидетельствует о существенном снижении признаков ХЭ, более выраженном по сравнению с группой пациенток, получавших антибактериальную терапию.

### Заключение

Таким образом, использование препарата Суперлимф, модулирующего активность цитокинов, повышает резистентность организма и позволяет улучшить результаты лечения пациенток с бесплодием при ХЭ вирусно-бактериальной природы.

Лечение с использованием данного препарата в дозе 25 ЕД курсом 20 дней обладает высокой клинической эффективностью и наступлением беременности у 83,3% пациенток в течение 12 месяцев наблюдения против 60% у пациенток, получавших только антибактериальную терапию, и улучшением исходов беременностей – снижением частоты преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей в 2–2,5 раза по сравнению с пациентками, не получавшими его.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cicinelli E., Trojano G., Mastromauro M., et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289–95.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
- Song D., Feng X., Zhang Q., et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(1):78–83. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008.
- Bouet PE., El Hachem H., Monceau E., et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106–10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
- Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–60. doi: 10.1111/jog.13937.
- Liu Y., Chen X., Huang J., et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in

- women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832–39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
6. Hirata K., Kimura F., Nakamura A., et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Women's Health*. 2021;21:94. doi: 10.1186/s12905-021-01239-y.
  7. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
  8. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
  9. Marci R., Gentili V., Bortolotti D., et al. Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158304. doi: 10.1371/journal.pone.0158304.
  10. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L., et al. Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog*. 2015;2015:578423. doi: 10.1155/2015/578423.
  11. Kapranos N.C., Kotronias D.C. Detection of Herpes Simplex Virus in First Trimester Pregnancy Loss Using Molecular Techniques. *In Vivo*. 2009;23(5):839–42.
  12. Sherkat R., Meidani M., Zarabian H., et al. Seropositivity of cytomegalovirus in patients with recurrent pregnancy loss. *J Res Med Sci*. 2014;19(1):522–5.
  13. Esber A., Vicetti M.R.D., Cherpes T.L., et al. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus Type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Inf Dis*. 2015;212(1):8–17. doi: 10.1093/infdis/jiv017.
  14. Сидельникова В.Н. Привычная потеря беременности. М., 2000. 304 с. [Sidelnikova V.N. Habitual pregnancy loss. М., 2000. 304 p. (In Russ.)].
  15. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;9:139–46. [Dikke G.B., Ostromensky V.V. Impaired immune status in chronic endometritis and experience of its correction through local cytokine therapy. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol*. 2019;9:139–46. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2019.9.139-146.
  16. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокиноterapia в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:119–26. [Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol*. 2021;2:119–26. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.2.119-126.
  17. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):82–91. [Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Cytokine profile of patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(6):82–91. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91
  18. Polanski L.T., Barbosa M.A., Martins W.P., et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Hum Reprod*. 2014;29(1):65–75. doi: 10.1093/humrep/det414.
  19. Mamedaliev N.M., Kurmanova A.M., Moshkalova G.N., Kim V. Local immunity status in patients with miscarriages and herpetic infection. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):45–6. doi: 10.1080/09513590.2016.1232772.
  20. Павленко В.И. Диагностика и лечение иммунодефицитных состояний: учебное пособие. Благовещенск, 2017. 232 с. [Pavlenko V.I. Diagnostics and treatment of immunodeficiency states: a tutorial. Blagoveshchensk, 2017. 232 p. (In Russ.)].
  21. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162:75–8. doi: 10.1007/s10517-016-3549-1.
  22. Ищенко А.И., Унянян А.Л., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции. *Вестник РАМН*. 2018;73(1):5–15. [Ishchenko A.I., Unyan A.L., Kogan E.A., et al. Clinical and anamnestic, immunological, echographic and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with reproductive dysfunction. *Vestnik RAMN*. 2018;73(1):5–15. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn927.
  23. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6. [Petrov Yu.A., Alekhina A.G., Blesmanovich A.E. Actual nuances of the pathogenesis of chronic endometritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;6. (In Russ.)]. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2018/6/28155.pdf>.
  24. Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. *Hum Immunol*. 2018;79(9):693–701. doi: 10.1016/j.humimm.2018.07.003.
  25. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185–92. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
  26. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). Doi: 10.1111/ajr.12782.
  27. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. 2014;101:1026–30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
  28. Dizzell S., Nazli A., Reid G., Kaushic C. Protective Effect of Probiotic Bacteria and Estrogen in Preventing HIV-1-Mediated Impairment of Epithelial Barrier Integrity in Female Genital Tract. *Cells*. 2019;8:1120. doi: 10.3390/cells8101120.
  29. Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J., et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecul*. 2020;10(4):593. doi: 10.3390/biom10040593.
  30. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;2:91–100. [Tapislkaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M. Efficiency of local cytokine therapy of chronic endometritis in patients with infertility. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstet Gynecol*. 2022;2:91–100. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2022.2.
  31. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии.

- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(4):19–27. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Panfilova Yu.O., Shmatkova A.S. A new approach to the treatment of recurrent chronic cervicitis associated with HPV infection using local cytokine therapy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(4):19–27. (In Russ.). doi: 10.20953/1726-1678-2019-4-19-27.
32. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(3):70–9. [Chernova N.I., Perlamutrov Yu.N., Petrova I.S. The effectiveness of the complex of antimicrobial peptides in the treatment of recurrent inflammatory diseases of the lower urinary tract due to co-infection. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(3):70–9. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma201817380.
33. Смирщевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;1:115–20. [Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of herpesvirus diseases. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;1:115–20. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma201817370.
34. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:145–52. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Improving the processes of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetr Gynecol*. 2021;3:145–52. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2021.3.145-152.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

**Автор для связи:** Галина Борисовна Дикке, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия; galadikke@yandex.ru

**Corresponding author:** Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia; galadikke@yandex.ru

**ORCID:**

Г.Б. Дикке (G.B. Dikke), <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

А.А. Суханов (A.A. Sukhanov), <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

И.И. Кукарская (I.I. Kukarskaya), <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>

В.В. Остромейский (V.V. Ostromensky), <https://orcid.org/0000-0001-8290-5767>



© А.М. Ерохина, Т.В. Казначеева, Л.В. Адамян, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.95-100>

## Влияние противозепилептических лекарственных препаратов на уровень стероидных гормонов

А.М. Ерохина, Т.В. Казначеева, Л.В. Адамян

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

## The effect of antiepileptic drugs on steroid hormone levels

A.M. Erokhina, T.V. Kaznacheeva, L.V. Adamyan

Department of Reproductive Medicine and Surgery FAPE, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Эпилепсия представляет собой одно из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, которым страдают около 50 млн человек всех возрастов по всему миру, по данным Всемирной организации здравоохранения. Значительное число пациентов с данным заболеванием – женщины репродуктивного возраста. Известно, что противозепилептические препараты влияют на уровни стероидных гормонов. Данная проблема мало изучена, а появление новых противозепилептических препаратов в практике требует дальнейшего углубленного изучения.

**Ключевые слова:** противозепилептические препараты, эпилепсия, стероидные гормоны, цитохром P-450

**Для цитирования:** Ерохина А.М., Казначеева Т.В., Адамян Л.В. Влияние противозепилептических лекарственных препаратов на уровень стероидных гормонов. Фарматека. 2022;29(6):95–100. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.95-100

According to the World Health Organization data, epilepsy is one of the most common neurological diseases in the world, affecting about 50 million people of all ages worldwide. Women of reproductive age represent a significant number of patients with this disease. Antiepileptic drugs are known to affect steroid hormone levels. This problem has been little studied, and the emergence of new antiepileptic drugs in practice requires advanced study.

**Keywords:** antiepileptic drugs, epilepsy, steroid hormones, cytochrome P-450

**For citations:** Erokhina A.M., Kaznacheeva T.V., Adamyan L.V. The effect of antiepileptic drugs on steroid hormone levels. Farmateka. 2022;29(6):95–100. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.95-100

### Введение

Эпилепсия и противозепилептические препараты (ПЭП) могут комплексно воздействовать на репродуктивную систему, приводя к снижению фертильности как у женщин, так и у мужчин, а также вызывая различные эндокринные расстройства [1]. В настоящее время ПЭП используются не только для лечения эпилепсии, но и при следующих заболеваниях: невропатическая боль и фибромиалгия, мигрень, тревожные и биполярные расстройства, шизофрения, эссенциальный тремор [2]. Известно, что ПЭП имеют ряд побочных эффектов на эндокринную систему, влияя на метаболизм половых гормонов посредством индукции или ингибирования микросомальных ферментов печени (см. таблицу) [1].

Система цитохрома P-450 (СYP) представляет суперсемейство гемопро-теинов, состоящих из белка с ковалентно связанным гемом, обеспечива-

ющим присоединение кислорода. Эти соединения повсеместно встречаются у животных, растений, грибов и бактерий. У млекопитающих ферменты СYP присутствуют во всех тканях с наибольшей концентрацией в печени и тонком кишечнике. Эти мембраносвязанные белки, которые имеются в большом количестве в микросомах фракции печени, играют решающую роль в метаболизме чужеродных соединений, в т.ч. лекарственных средств. СYP также присутствуют во внутренних мембранах митохондрий стероидогенных тканей, таких как кора надпочечников, яички, яичники, молочная железа и плацента, участвуют в синтезе и деградации эндогенных стероидных гормонов [3].

ПЭП классифицируются по принципу их действия [4]:

1. Средства, блокирующие  $\text{Na}^+$  каналы: дифенин, ламотриджин, топирамат, карбамазепин, натрия вальпроат.

2. Средства, блокирующие  $\text{Ca}^{2+}$  T-типа: этосуксимид, триметин, натрия вальпроат.

3. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему: бензодиазепины, фенобарбитал, натрия вальпроат, вигабатрин, тиагабин.

4. Средства, понижающие активность глутаматергической системы: ламотриджин, топирамат.

Из данной классификации понятно, что некоторые препараты могут иметь несколько механизмов действия. Кроме того, ПЭП могут по-разному взаимодействовать с ферментами печени, тем самым влияя на метаболизм половых гормонов.

В зависимости от этого ПЭП подразделяются на несколько групп.

1. Фермент-индуцирующие препараты: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон являются индукторами ферментов широкого спектра действия, поскольку они стимули-

руют активность многих ферментов цитохрома Р-450 (СУР), а также уридин-глюкурозилтрансфераз (УГТ) и эпоксидгидролазы. Окскарбазепин, эсликарбазепина ацетат, фелбамат, руфинамид, топирамат (в дозах  $\geq 200$  мг/сут/) обладают более слабыми фермент-индуцирующими свойствами и могут стимулировать более ограниченный диапазон СУР и/или УГТ изоферментов [5].

2. Фермент-ингибирующие препараты: среди часто используемых ПЭП вальпроевая кислота может считаться ингибитором ферментов широкого спектра действия, поскольку она ингибирует активность ферментов UGT (UGT1A4 и UGT2B7), а также СУР2С9 и в меньшей степени СУР2С19 и СУР3А4 [5].

3. Неэнзиминдуцирующие препараты: бензодиазепины, габапентин, левитирацетам, ламотриджин, тиагабин, вигабатрин, зонизамид, прегабалин, лакосамид, клобазам, топирамат в дозе менее 200 мг/сут. Эти препараты не метаболизируются системой цитохрома Р-450 [6].

Метаболизм половых гормонов происходит в два этапа: первый включает окисление, восстановление, гидролиз; второй включает глюкуронизацию, ацетилирование, присоединение глутатиона. Трансформация концентрации ключевых ферментов изменяет скорость метаболизма половых гормонов. Реакции первого этапа протекают с помощью группы изоферментов цитохрома Р-450 (СУР450). Таким, понимание данных процессов необходимо для оценки влияния ПЭП на процесс метаболизма половых гормо-

нов путем индукции экспрессии генов семейства СУР [7].

### Фермент-индуцирующие препараты

Предположение, что изменение уровня половых гормонов в сыворотке крови женщин, страдающих эпилепсией, связан с приемом некоторых ПЭП, индуцирующих печеночные ферменты, опубликовано еще в 1980-х гг., когда обнаружили снижение уровня половых стероидов, таких как эстрадиол (Е2), ДГЭА-С, свободный тестостерон [8, 9]. Эти данные подтверждались и в более поздних исследованиях [10]. Известно, что применение ПЭП, индуцирующих ферменты печени, повышает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в сыворотке крови, что приводит к снижению биоактивности половых гормонов [11]. Снижение уровня ДГЭА – эндогенного предшественника стероидных гормонов, отмечено у женщин, принимающих карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал в моно- или поли-терапии [12]. Увеличение концентрации ГСПГ в сыворотке и как следствие – снижение уровней свободных фракций половых гормонов могут нарушать регуляцию гипофизарной секреции по принципу обратной связи, что может приводить к ановуляции и нарушению менструального цикла и другим нарушениям репродуктивной функции [13].

Экспрессия генов рецептора андрогенов, рецептора эстрогенов и цитохрома Р-450-3А (СУР3А) проанализирована в гиппокампе пациентов с височной эпилепсией и в линии клеток

гиппокампа мышей. Как у людей, так и у мышей экспрессия гена рецептора андрогенов, СУР3А4 (человек) или СУР3А11 (мышь), участвующих в метаболизме тестостерона, повышалась при применении фермент-индуцирующих ПЭП, что приводило к последовательному ускорению метаболизма тестостерона, способствующего снижению его уровня в гиппокампе [14].

Окскарбазепин имеет другой, чем карбамазепин, путь метаболизма. Вместо окисления он метаболизируется путем восстановления его активного метаболита дигидро-10-гидроксикарбамазепин и индуцирует ферментную систему Р-450 печени только при высоких дозах [15]. Однако значения ГСПГ через 6 месяцев после лечения окскарбазепином были значительно выше, чем значения до лечения, что, вероятнее всего, связано с индукцией печеночных ферментов [16]. По данным других исследований, карбамазепин-ассоциированной индукции ферментной системы Р-450 печени и изменения баланса половых гормонов в сыворотке крови можно избегать, заменяя карбамазепин окскарбазепином [17, 18]. Описывается дозозависимый эндокринный эффект окскарбазепина: в дозе  $< 900$  мг/сут – нормальные уровни половых гормонов и ГСПГ, но в дозе  $> 900$  мг/сут отмечалось увеличение уровней ГСПГ, общего тестостерона [19].

Топирамат – ПЭП второго поколения с широким спектром противоэпилептической активности, который в основном метаболизируется с помо-

Таблица Влияние ПЭП на уровни эндогенных гормонов у женщин с эпилепсией

Препарат	Ферменты печени цитохром Р-450	ГСПГ	Е2	ДГЭА-С	Т
Карбамазепин	Индукция	↑	↓	↓	↓
Фенитоин	Индукция	↑	↓	↓	↓
Фенобарбитал	Индукция	↑	↓	↓	↓
Окскарбазепин	Индукция при дозе $> 900$ мг/сут.	↑	↓	↓	↑
Топирамат	Индукция при дозе $> 200$ мг/сут.	-	↓	-	-
Вальпроаты	Ингибирование	↑	↓	↑	↑
Ламотриджин	Ингибирование СУР17А1	↓	N	↑	↓
Левитирацетам	Не влияет	N	N	N	N
Перампенел	Не влияет	-	N	-	-
Лакосамид	Не влияет	N	N	N	N
Эзогабин/ретигабин	Не влияет	N	N	N	N

Примечание. «↑» – повышение уровня, «↓» – снижение уровня, «N» – норма, «-» – недостаточно данных, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, Е2 – эстрадиол, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат, Т – тестостерон.

шью СYP3A4. В нескольких исследованиях изучалась связь между концентрацией топирамата и его клинической эффективностью, побочными эффектами [20]. Таким образом, влияние топирамата на уровни стероидных гормонов дозозависимо. Поскольку половые гормоны являются субстратом изофермента цитохрома P-450 (CYP) 3A4, топирамат, увеличивая активность и экспрессию CYP3A4 в дозах >400 мг/сут [21], или, по некоторым данным, больше 200 мг/сут, вызывает изменения уровней половых гормонов, аналогичные другим ПЭП, индуцирующим ферменты печени [22].

### Фермент-ингибирующие препараты

Достаточно часто в литературе сообщается, что применение вальпроевой кислоты связано с симптомами, характерными для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В большом исследовании с участием пациентов из Финляндии, Норвегии и Нидерландов гиперандрогения и/или поликистоз яичников обнаружены у 70% пациентов, получавших лечение вальпроевой кислотой, 20% женщин, получавших карбамазепин, и 19% женщин контрольной группы. О нарушениях менструального цикла сообщили 59% женщин, получавших вальпроевую кислоту, по сравнению с 12% женщин, получавших карбамазепин, и 15% женщин в контрольной группе [23]. Прием вальпроевой кислоты способствует увеличению базальной и стимулированной секреции ДГЭА, андростендиона и 17-гидроксипрогестерона по сравнению с контрольными значениями [24]. По данным другого исследования, уровень тестостерона в сыворотке повысился у половины женщин после начала лечения вальпроевой кислотой, а средние концентрации тестостерона, гонадотропинов и ГСПГ также оказались повышенными [25]. Значительное повышение концентрации тестостерона в сыворотке особенно заметно у женщин, начавших лечение в возрасте до 20 лет, что позволяет предположить, что молодые женщины с эпилепсией, по-видимому, особенно уязвимы к воздействию вальпроевой кислоты [26]. По данным проведенного исследова-

ния, на клеточной линии карциномы надпочечников человека H295R *in vitro* воздействие вальпроевой кислоты приводило к снижению уровня эстрадиола и общему подавлению экспрессии генов, кодирующих ферменты на ранних стадиях стероидогенеза. Ген CYP19 кодирует ароматазу, фермент, который катализирует ароматизацию андростендиона и тестостерона с образованием эстрогена и эстрадиола соответственно. Снижение экспрессии CYP19, наблюдаемое при воздействии вальпроевой кислоты, дает возможное объяснение данным изменениям [27].

### Неэнзиминдуцирующие препараты

По данным большинства исследований, ламотриджин почти не оказывает неблагоприятного воздействия на женскую репродуктивную функцию [28]. С другой стороны, ламотриджин исследовался на клеточных линиях H295R *in vitro*. По данным этого исследования, ламотриджин может влиять на уровни нескольких стероидных гормонов путем ингибирования CYP17A1. Отмечено увеличение уровня всех прогестагенов (прегненолона, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона, прогестерона, 17 $\alpha$ -гидроксипрегненолона), а также снижение уровня андростендиона и тестостерона. Существенных изменений уровней ДГЭА и эстрогенов не наблюдалось [29]. По данным серии исследований, вальпроевая кислота и ламотриджин оказывают противоположное влияние на ДГЭАС и ГСПГ: ДГЭАС уменьшилось, а ГСПГ увеличилось с вальпроевой кислотой, тогда как при лечении ламотриджином ДГЭАС увеличилось, а ГСПГ уменьшилось [30].

Процесс метаболизма леветирацетам происходит с образованием фармакологически неактивного метаболита без участия цитохрома P-450 печени. В связи с этим прием данного препарата практически не вызывает эндокринных побочных эффектов [31]. Тем не менее, по данным некоторых исследований на животных, леветирацетам влияет на стероидогенез, однако было выявлено влияние только на базальные уровни секреции тестостерона и эстрогена свинными яичниками, в связи с

этим леветирацетам, вероятнее всего, влияет только на репродуктивную функцию девушек препубертатного возраста, тогда как женщины фертильного возраста не подвергаются риску. В связи с этим леветирацетам в настоящее время является препаратом выбора для лечения эпилепсии у женщин репродуктивного возраста [32, 33].

Ни прегабалин, ни габапентин не ингибируют основные ферменты цитохрома P-450. Прегабалин не метаболизируется в печени, на 98% выводится почками в неизменном виде и не связывается с белками плазмы [34]. Несмотря на это, важным фактором риска репродуктивных эндокринных нарушений является увеличение массы тела. Прегабалин, габапентин, вигабатрин ассоциируются с увеличением массы тела, что в свою очередь может приводить к развитию эндокринных нарушений. Клинически значимое увеличение массы тела отмечается в 23% у пациентов, принимающих габапентин, и у 18%, принимающих прегабалин [35, 36].

Зонисамид представляет собой ПЭП, метаболизирующийся до неактивных метаболитов за счет восстановительного расщепления бензозоксазольного кольца исходного лекарственного средства с помощью CYP3A4. Результаты исследований показывают, что терапевтические дозы зонисамида не оказывают влияния на ферменты печени, а также не вызывают изменения уровней половых гормонов [37, 38]. Проведенное исследование на самцах мышей выявило влияние зонисамида на репродуктивные функции, в т.ч. снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона в сыворотке [39]. Исходя из этого, можно предположить, что похожие изменения могут происходить и в женском организме, однако отсутствие достаточного количества данных объясняет необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

### Новые ПЭП

Рандомизированные исследования новых ПЭП отсутствуют, и мало что известно об их возможных эндокринных побочных эффектах. Перампенел – пероральный неконкурентный селек-

тивный антагонист АМРА-рецепторов. Перампенел интенсивно метаболизируется (>90%) посредством первичного окисления и последовательного глюкуронирования.

По результатам исследований *in vitro*, первичный окислительный метаболизм, по-видимому, опосредуется CYP3A4 и/или CYP3A5, в меньшей степени – CYP1A2 и CYP2B6. В клинически значимых концентрациях перампенел *in vitro* не является ингибитором или индуктором CYP [40]. При совместном приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и перампенела не изменяется сывороточная концентрация этинилэстрадиола, а сывороточная концентрация левоноргестрела может быть снижена, в связи с чем высказывается предположение о возможном снижении контрацептивной эффективности [41]. Данных о влиянии перампенела на уровни эндогенных гормонов недостаточно, в связи с чем необходимо продолжить клинические исследования, касающиеся влияния данного препарата на стероидогенез.

Лакосамид метаболизируется с участием ферментов цитохрома P-450 (CYP), в частности изоформы CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, однако он практически не оказывает индуцирующего или ингибирующего действия на ферменты печени [42]. Клиническое

исследование с участием 31 женщины европеоидной расы в возрасте от 18 до 40 лет показали, что одновременный прием лакосамида в дозе 400 мг/сут не влиял на подавление овуляции при одновременном приеме с КОК, контрацептивная эффективность при совместном приеме не снизилась [43]. Существуют данные об отсутствии признаков клинически значимых побочных эффектов лакосамида на эндокринные или метаболические функции у взрослых пациентов [44]. Проведенное исследование, направленное на изучение влияния ПЭП на гормональный профиль, показало, что у пациентов с наличием сдвига в гормональном профиле на фоне приема энзиминдуцирующих ПЭП переход на лакосамид приводил к нормализации параметров сыворотки [45].

Эзогабин/ретинамид не метаболизируется через систему цитохрома P-450 и не связывается с белком, что ограничивает его потенциал для взаимодействия с другими веществами [46]. При исследовании совместного применения эзогабина и КОК не было выявлено клинически значимого влияния на уровень экзогенных гормонов [47].

В связи с этим также можно предположить, что данный препарат не влияет на уровни эндогенных гормонов, однако в настоящее время данных,

подтверждающих это предположение, недостаточно.

## Заключение

Проблема влияния ПЭП на стероидогенез весьма актуальна, в настоящее время, несмотря на массу проведенных исследований, некоторые аспекты требуют дальнейшего изучения. ПЭП, индуцирующие или ингибирующие ферменты печени, могут влиять на уровни половых гормонов, в связи с чем способствовать развитию различных побочных эффектов, связанных с репродуктивной функцией. ПЭП, не влияющие на систему цитохрома P-450, имеют меньшее число эндокринных побочных эффектов, в связи с чем они могут быть рекомендованы для женщин репродуктивного возраста. Наиболее изученным препаратом, показавшим свою безопасность и эффективность у женщин репродуктивного возраста, является леветирацетам. Более новые ПЭП имеют большой потенциал в связи с минимальными побочными эффектами, однако данных, подтверждающих или опровергающих это, недостаточно, в связи с чем дальнейшие исследования необходимы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жидкова И.А. Гендерные аспекты эпилепсии. Вестник эпилептологии. 2013;1:8–12. [Zhidkova I.A. Gender aspects of epilepsy. Vestnik epileptologii. 2013;1:8–12. (In Russ.).]
2. Давыдов О.С. Противозлепептические препараты за рамками эпилепсии (применение антиконвульсантов в лечении болевых синдромов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2013;113(42):58–65 [Davydov O.S. Antiepileptic drugs: over than epilepsy (anticonvulsants drugs use in different pain syndromes). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013;113(42):58–65. (In Russ.).]
3. Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. Curr Drug Targets. 2018;19(1):38–54. Doi: 10.2174/1389450118666170125144557.
4. Харкевич Д.А. Фармакология: Учеб. 10-е изд., испр., перераб. и доп. М., 2010. 210 с. [Kharkevich D.A. Pharmacology: Proc. 10th ed., corrected, revised and additional. M., 2010. 210 p. (In Russ.).]
5. Zaccara G., Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord. 2014;16(4):409–31. Doi: 10.1684/epd.2014.0714.
6. Herzog A.G., Mandle H.B., Cahill K.E., Fowler K.M., Hauser W.A. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728–33. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003637.
7. Gautam M., Thapa G. Cytochrome P450-mediated estrogen catabolism therapeutic avenues in epilepsy. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(3):603–12. Doi: 10.1007/s13760-020-01454-8.
8. Dana-Haeri J., Oxley J., Richens A. Reduction of free testosterone by antiepileptic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6309):85–6. Doi: 10.1136/bmj.284.6309.85-a.
9. Levesque L.A., Herzog A.G., Seibel M.M. The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):243–45. Doi: 10.1210/jcem-63-1-243.
10. Herzog A.G. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure*. 2008;17(2):101–10. Doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.025.
11. Isojärvi J.I.T., Taubøll E., Herzog A.G. Effect of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Individuals with Epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19(3):207–23.
12. Galimberti C.A., Magri F., Copello F., et al. Changes in sex steroid levels in women with

- epilepsy on treatment: relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl. 1):28–32. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01966.x.
13. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*. 2011;52(2):199–211. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02897.x.
  14. Klier N., Hock M., Gehlhaus M., et al. Modulation of androgen and estrogen receptor expression by antiepileptic drugs and in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(8):1875–90. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02161.x.
  15. Svalheim S., Sveberg L., Mochol M., Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12–7. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.022.
  16. Vurucu S., Gulgun M., Yesilkaya E., et al. The effects of oxcarbazepine treatment on vitamin B12 and folate levels, thyroid functions, sex hormones, and bone mineral density in epileptic patients. *Open Med*. 2009;4:310–14. doi: 10.2478/s11536-009-0040-7.
  17. Hamed S.A., Attiah F.A., Gabra R.H., Sherif T.K. Sexual functions in women with focal epilepsy: Relationship to demographic, clinical, hormonal and psychological variables. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;191:105697. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105697.
  18. Isojärvi J., Myllyä V.V., Pakarinen A.J., et al. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2004;47:461–64. doi: 10.1007/BF00196862.
  19. Rättyä J., Turkka J., Pakarinen A.J., et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurol*. 2001;56(1):31–6. doi: 10.1212/wnl.56.1.31. [PMID: 11148232].
  20. Yamamoto Y., Takahashi Y., Imai K., et al. Effect of CYP Inducers/Inhibitors on Topiramate Concentration: The Clinical Value of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther. Drug Monit*. 2017;39(1):55–61. doi: 10.1097/FTD.0000000000000367.
  21. Nallani S.C., Glauser T.A., Hanjarsad N., et al. Dose-dependent induction of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and activation of pregnane X receptor by topiramate. *Epilepsia*. 2003;44(12):1521–28. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.06203.x.
  22. Doose D.R., Wang S.S., Padmanabhan M., et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003;44(4):540–49. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.55602.x.
  23. Isojärvi J.I.T., Taubøll E., Pakarinen A.J., et al. Altered ovarian function and cardiovascular risks in valproate treated women. *Am J Med*. 2001;111:290–96.
  24. Nelson-DeGrave V.L., Wickenheisser J.K., Cockrell J.E., et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinol*. 2004;145(2):799–808. doi: 10.1210/en.2003-0940.
  25. Rättyä J., Pakarinen A.J., Knip M., et al. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurol*. 2001;57(3):440–44. doi: 10.1212/wnl.57.3.440.
  26. Isojärvi J.I., Laatikainen T.J., Knip M. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 1996;39(5):579–84. doi: 10.1002/ana.410390506.
  27. von Krogh K., Harjen H., Almä S., et al. The effect of valproate and levetiracetam on steroidogenesis in forskolin-stimulated H295R cells. *Epilepsia*. 2010;51(11):2280–88. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02702.x.
  28. Sidhu H.S., Srinivasa R., Sadhotra A. Evaluate the effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine system in newly diagnosed female epileptic patients receiving either Valproate or Lamotrigine monotherapy: A prospective study. *Epilepsy Res*. 2018;139:20–7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.10.016.
  29. Munkboel C.H., Christensen L.R., Islin J., et al. The anti-epileptic drug lamotrigine inhibits the CYP17A1 lyase reaction in vitro. *Biol Reprod*. 2018;99(4):888–97. doi: 10.1093/biolre/iy098.
  30. Morrell M.J., Hayes F.J., Sluss P.M., et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008;64(2):200–11. doi: 10.1002/ana.21411.
  31. Svalheim S., Taubøll E., Luef G. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav*. 2009;16(2):281–87. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.033.
  32. Svalheim S., Taubøll E., Surodova K., et al. Long-term levetiracetam treatment affects reproductive endocrine function in female Wistar rats. *Seizure*. 2008;17(2):203–9. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.018.
  33. Taubøll E., Gregoraszczuk E.L., Tworzydło A., et al. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia*. 2006;47(9):1580–83. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00668.x.
  34. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661–69. doi: 10.2165/11536200-000000000-00000.
  35. De Toledo J.C., Toledo C., DeCerce J., Ramsay R.E. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit*. 1997;19(4):394–96. doi: 10.1097/00007691-199708000-00006.
  36. Arroyo S., Anhut H., Kugler A.R., et al. Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45(1):20–7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.31203.x.
  37. Griffith S.G., Dai Y. Effect of zonisamide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination ethinyl estradiol-norethindrone oral contraceptive in healthy women. *Clin Ther*. 2004;26(12):2056–65. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.11.019.
  38. Sils G., Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia*. 2007;48(3):435–41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00983.x.
  39. Karaduman A.B., Kilic V., Atli-Ekiloglu O., et al. Reproductive toxic effects and possible mechanisms of zonisamide in male rats. *Hum Exp Toxicol*. 2019;38(12):1384–96. doi: 10.1177/0960327119871094.
  40. de Biase S., Gigli G.L., Nilo A., Romano G., Valente M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the clinical efficacy of perampanel in focal onset seizures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(2):93–102. doi: 10.1080/17425255.2019.1560420.
  41. Fycompa prescribing information. U.S. Food and Drug Administration. 2014. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202834lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202834lbl.pdf).
  42. Carona A., Bicker J., Silva R., Fonseca C., et al. Pharmacology of lacosamide: From its molecular mechanisms and pharmacokinetics to future therapeutic applications. *Life Sci*. 2021;275:119342. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119342.
  43. Cawello W., Rosenkranz B., Schmid B., Wierich W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. *Epilepsia*. 2013;54(3):530–36. doi: 10.1111/epi.12085.
  44. Biton V., Gil-Nagel A., Isojärvi J., et al. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy*

Behav. 2015;52(Pt. A):119–27. Doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.006.

45. Elger C.E., Rademacher M., Brandt C., et al. Changes in hormone and lipid levels in male patients with focal seizures when switched from carbamazepine to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam: A small phase IIIb,

prospective, multicenter, open-label trial. *Epilepsy Behav.* 2016;62:1–5. Doi: 10.1016/j.yebeh.2016.05.023.

46. Splinter M.Y. Ezogabine (retigabine) and its role in the treatment of partial-onset seizures: a review. *Clin Ther.* 2012;34(9):1845–56.e1. Doi: 10.1016/j.clinthera.2012.07.009.

47. Crean C.S., Tompson D.J., Buraglio M. The effect of ezogabine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive agent. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(11):847–53. Doi: 10.5414/CP201916.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 06.06.2022

**Автор для связи:** Татьяна Викторовна Казначеева, к.м.н., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; 5308359@mail.ru

**Corresponding author:** Tatyana V. Kaznacheeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Reproductive Medicine and Surgery FAPE, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; 5308359@mail.ru

#### ORCID:

А.М. Ерохина (A.M. Erokhina), <https://orcid.com/0000-0002-1882-1048>

Т.В. Казначеева (T.V. Kaznacheeva), <https://orcid.org/0000-0003-2984-4162>

Л.В. Адамян (L.V. Adamyun), <https://orcid.org/0000-0002-6538-5728>

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

**Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».**

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

#### Статья должен включать:

- название;
- фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
- аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
- резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
- рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
- библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

**Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: [pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)**

#### Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

#### Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

**Иллюстрации и подписи к ним.** Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

**Библиография.** Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

#### Примеры оформления:

##### Книги

- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.).]
- Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) *Primer on kidney disease*. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

##### Журналы

- Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач.* 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapralova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. *Vrach.* 2014;8:66–8. (In Russ.).]
- Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.088088

**Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.**

**По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию:** тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: [pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© М.И. Ярмолинская, М.А. Шалина, С.В. Нагорнева, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.6.101-107>

## Новые возможности ультразвуковой диагностики и современная стратегия медикаментозной терапии аденомиоза

М.И. Ярмолинская<sup>1, 2</sup>, М.А. Шалина<sup>1</sup>, С.В. Нагорнева<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Многопрофильная клиника Сестрорецкая, Сестрорецк, Россия

## New possibilities of ultrasound diagnostics and modern strategy of drug therapy for adenomyosis

M.I. Yarmolinskaya<sup>1, 2</sup>, M.A. Shalina<sup>1</sup>, S.V. Nagorneva<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after N.N. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Sestroretsk Multidisciplinary Clinic, Sestroretsk, Russia

**Обоснование.** В настоящее время, несмотря на широкие возможности диагностики аденомиоза, каждый метод имеет свои недостатки и не может быть предложен для неинвазивной, точной, исключающей субъективизм постановки диагноза заболевания. Проведение ультразвукового исследования по стандартной методике также не имеет строгих и однозначных критериев для оценки выраженности внутреннего эндометриоза. Предложенная нами комплексная методика выполнения ультразвукового исследования с оценкой переходной зоны, васкуляризации и эластографией, с последовательной оценкой всех критериев по баллам позволяет унифицировать ультразвуковые критерии и создать единые стандарты последовательной диагностики заболевания.

**Описание клинического случая.** Представленный в статье клинический случай пациентки с аденомиозом наглядно демонстрирует постановку диагноза с использованием предложенного ультразвукового метода до и через 6 месяцев лечения, обосновывает выбор медикаментозной терапии с использованием диеногеста 2 мг с положительной динамикой.

**Заключение.** Таким образом, объективная постановка диагноза и степени выраженности аденомиоза на основании разработанного нами нового комбинированного способа ультразвуковой оценки, назначение патогенетически обоснованной и эффективной медикаментозной терапии, а также индивидуальный подход позволяют устранять клинические проявления заболевания, повысить фертильность и улучшить исходы беременности.

**Ключевые слова:** аденомиоз, новые диагностические критерии аденомиоза, методы лечения аденомиоза, дисменорея, ультразвуковое исследование, клинический случай лечения аденомиоза, диеногест 2 мг

**Для цитирования:** Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Нагорнева С.В. Новые возможности ультразвуковой диагностики и современная стратегия медикаментозной терапии аденомиоза. Фарматека. 2022;29(6):101–107. doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.101-107

**Background.** Currently, despite the wide possibilities for diagnosing adenomyosis, each method has its limitations and cannot be offered for a non-invasive, accurate, non-subjective diagnosis of the disease. Ultrasound examination according to the standard technique also does not have strict and unambiguous criteria for assessing the severity of internal endometriosis. The complex method proposed by us for performing ultrasound with assessment of the transition zone, vascularization and elastography, with a consistent assessment of all criteria by points, allows to unify ultrasound criteria and create uniform standards for consistent diagnosis of the disease.

**Description of the clinical case.** The clinical case of a patient with adenomyosis presented in the article clearly demonstrates the diagnosis using the proposed ultrasound method before and 6 months after treatment, justifies the choice of drug therapy using dienogest 2 mg with positive dynamics.

**Conclusion.** Thus, an objective diagnosis and determination of adenomyosis severity based on the new combined method of ultrasound assessment developed by us, the appointment of pathogenetically substantiated and effective drug therapy, as well as an individual approach, can eliminate the clinical manifestations of the disease, increase fertility and improve pregnancy outcomes.

**Keywords:** adenomyosis, new diagnostic criteria for adenomyosis, methods of treatment of adenomyosis, dysmenorrhea, ultrasound, clinical case of adenomyosis treatment, dienogest 2 mg

**For citations:** Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Nagorneva S.V. New possibilities of ultrasound diagnostics and modern strategy of drug therapy for adenomyosis. Pharmateca. 2022;29(6):101–107. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.6.101-107

### Введение

Аденомиоз характеризуется инвазией функциональных или эктопических желез эндометрия и стромы в миоме-

трий в сочетании с локальной гиперплазией или без нее [1, 2]. Несмотря на совершенствование хирургических методов лечения и возможности меди-

каментозной терапии, распространенность аденомиоза не имеет тенденции к уменьшению, в т.ч. со стороны женщин репродуктивного возраста, и, по дан-

ным ряда авторов, составляет от 20 до 70% [2–5]. Широкий диапазон выявляемости заболевания обусловлен прежде всего различиями в возрастных группах и в используемых методах диагностики.

Для диагностики аденомиоза предложено достаточно много различных методов: магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), лапароскопия, гистероскопия, гистеросальпингография. Гистологическое исследование миометрия, полученного при мультифокальной биопсии миометрия или после аденомиоэктомии, гистерэктомии, служит окончательным подтверждением диагноза. МРТ обладает высоким пространственным разрешением в отсутствие ионизирующего излучения и вносит существенный вклад в диагностику аденомиоза [6]. Кроме того, МРТ органов малого таза позволяет оценивать на T2-взвешенных изображениях смежные органы и различные слои матки, в т.ч. переходную зону (Junctional Zone, JZ), увеличение которой является одним из диагностических критериев выявления аденомиоза [7]. Однако наличие ряда недостатков МРТ (высокая стоимость, невозможность выполнения исследования в тот же день, когда пациентка обращается на прием к гинекологу, наличие противопоказаний у некоторых больных) ограничивает широкое использование данного метода. Несомненно, УЗИ органов малого таза является первой линией диагностического поиска при постановке диагноза аденомиоза, использу-

ется в рутинной клинической практике, считается доступным и неинвазивным методом. Однако существующие и часто встречающиеся гипер- и гиподиагностика аденомиоза при проведении стандартной методики УЗИ обуславливают разработку комбинированного подхода с использованием дополнительных возможностей УЗИ, позволяющего своевременно и правильно устанавливать диагноз, что особенно ценно на начальных стадиях развития заболевания у пациенток, не реализовавших репродуктивной функции.

Современные способы ультразвуковой диагностики аденомиоза основаны на рекомендованных консенсусом MUSA критериях [8], при этом их дополнение собственной разработанной методикой дает более точные результаты и снижает гипердиагностику аденомиоза [9, 10]. В случае выполнения обычного УЗИ в 2-мерном режиме, основанного на различных критериях неоднородности миометрия, вероятность гипердиагностики аденомиоза возрастает. Желание унифицировать ультразвуковые критерии позволило нам создать единые стандарты последовательной диагностики заболевания, что повышает вероятность правильной постановки диагноза и исключает проблемы гипердиагностики патологического процесса. Во время проведения комплексного УЗИ максимальный акцент был сделан нами на тщательном описании всех особенностей и выявленных структур миометрия, переходной зоны, дополнили данное исследование оценкой васку-

ляризации и эластографией с последовательной оценкой всех критериев по баллам (см. таблицу). На заключительном этапе производили подсчет баллов с последующим заключением о наличии или отсутствии аденомиоза, а также его степени выраженности.

- 0–2 балла – отсутствие аденомиоза;
- 3–4 балла – аденомиоз, начальная форма, умеренно выражен;
- 5–12 баллов – аденомиоз, выражен.

### Клинический случай

Для наглядной демонстрации применения предложенной методики представлен следующий клинический случай.

Пациентка С. 36 лет обратилась с жалобами на боли внизу живота, усиливающиеся при менструации, обильные менструальные кровотечения, периодические межменструальные кровянистые выделения. Вторичное бесплодие в течение 3 лет.

Менархе с 13 лет, менструальный цикл регулярный через 30–32 дня по 7–8 дней, менструации болезненные, обильные.

В анамнезе – первичное бесплодие в течение 3 лет, 2010 г. – наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). Эндометриоидная киста правого яичника. Лапароскопическая коагуляция очагов эндометриоза, цистэктомия справа, хромогидротубастия – маточные трубы проходимы. После лапароскопии получала агонисты ГнРГ по схеме 1 раз в 28 дней (№ 6), после окончания лечения через 3 месяца самостоятельно

Таблица Сводная таблица по оценке наличия и степени выраженности аденомиоза в баллах (Нагорнева С.В. и соавт., 2021)

Диагностическая методика	Баллы		
	0	1	2
Признаки аденомиоза по УЗИ, 2D (неоднородная экоструктура миометрия с участками повышенной и пониженной эхогенности)	Нет	Есть, умеренно выражены или выражены только по периферии матки	Есть, распределены по всем стенкам матки, значительно выражены
Признаки аденомиоза по УЗИ, 2D (толщина передней и задней стенки матки относительно друг друга)	Нет разницы в толщине или менее 20%	Разница в толщине от 20 до 40%	Разница в толщине более 40 %
Эластография (оценка типа эластограммы по классификации Гахоновой В.Е. и соавт. 2008)	2а-тип	2б-, 2в-тип	3-й тип
Переходная зона, мм, 3D (средняя величина переходной зоны, измеренной в 3 точках – передняя стенка, задняя стенка, дно)	<2,8	2,9–3,9	>4,0
Переходная зона, мм, 3D (равномерность, разница толщины в двух точках: передняя стенка, задняя стенка)	Равномерная до 0,8 мм	Неравномерная от 0,81 до 2,5 мм	Неравномерная более 2,5 мм
Васкуляризация миометрия POWER DOPPLER 3D GLASS BODY (оценка степени васкуляризации и равномерность распределения по стенкам матки)	Умеренная, равномерная	Выраженная, равномерная	Выраженная по одной стенке, отсутствует по другой стенке, неравномерная



наступила беременность, закончилась срочными родами в 2012 г.

С 2013 по декабрь 2016 г. пациентка получала комбинированный оральный контрацептив (КОК), содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста.

Предоставлены данные УЗИ, выполненного по месту жительства в 2017 г.: матка шаровидная размером 68×58×69 мм, миометрий неоднородный, эндометрий соответствует фазе менструального цикла. В правом яичнике функциональная киста с ровными контурами размером 30×23 мм. Левый яичник – 31×24 мм, содержит 5–6 фолликулов размером 4–5 мм.

В марте 2020 г. обратилась с жалобами на обильные, болезненные менструации, боли в нижних отделах живота, не связанные с менструальным циклом.

• Результаты гормонального обследования (на 5-й день менструального цикла): ФСГ – 13,0 МЕ/л (1,8–11,3 МЕ/л), ЛГ – 6,1 (1,1–8,7) МЕ/л, АМГ – 0,96 (1,0–4,5) нг/мл, ТТГ – 1,6 (0,24–3,5) мМЕ/л, пролактин – 580 (70–566) мМЕ/л, прогестерон – 14,5 нмоль/л (на 20-й день менструального цикла).

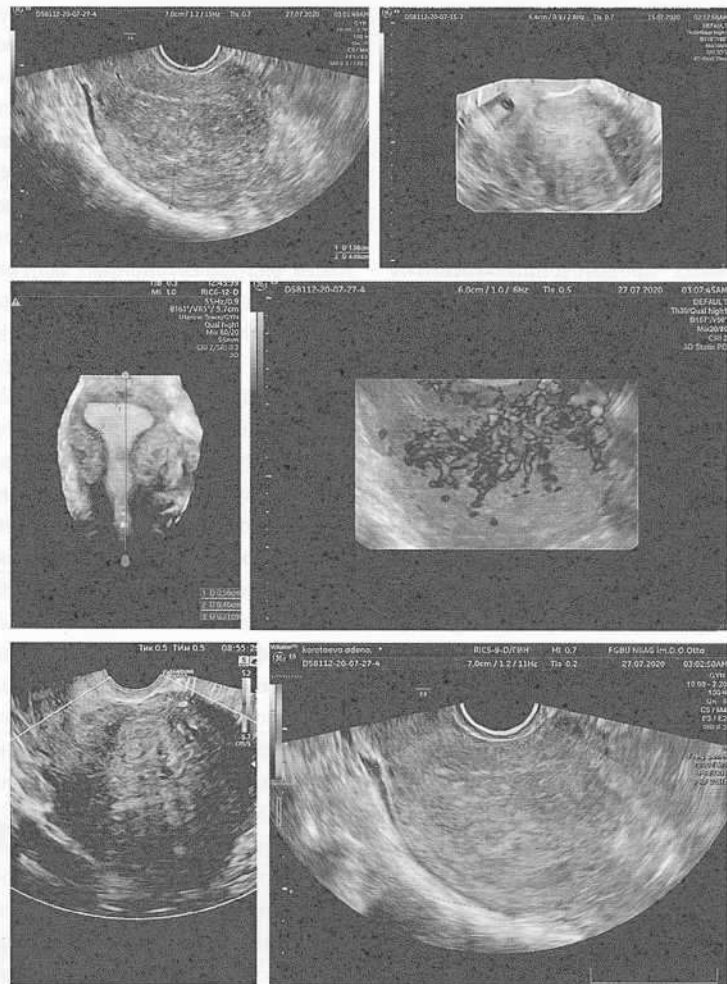
По результатам клинического анализа крови выявлено снижение уровня гемоглобина до 106 (120–140) г/л, эритроцитов  $3,1 \times 10^{12}$  ( $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}$ ), гематокрита 30,0 (34,3–46,6) %, остальные показатели в пределах нормальных референсных значений.

При обращении на консультацию в НИИАГ и Р им. Д.О. Отта УЗИ выполнено с учетом рекомендаций консенсуса MUSA, дополненное собственной разработанной методикой диагностики аденомиоза.

**УЗИ на 21-й день менструального цикла:**

Матка в anteflexioversio, 69×60×70 мм (объем – 150,7 см<sup>3</sup>), увеличена в размерах, шаровидной формы. Контур ровный. Стенки матки асимметричные (73%) – 2 балла (рис. 1а). Толщина передней стенки – 10,6 мм, задней стенки – 40,6 мм. Миометрий диффузно-неоднородной эхоструктуры с множеством мелких гипэхогенных включений и гиперэхогенных веретенообразных линейных включений, расположенных преимущественно по задней стенке матки, – 2 балла (рис. 1а).

Рис. 1. а) асимметрия стенок матки (73%), выраженная неоднородность миометрия; б) очаг аденомиоза, 3D-режим; в) увеличенная неравномерная переходная зона, 3D-режим; г) увеличенная васкуляризация по передней стенке, снижена по задней стенке; д) васкуляризация узла аденомиоза; е) эластография – тип 2в



В толще задней стенки ближе к дну в 3-мерном режиме определялось гипэхогенное образование без четких границ размером 21×18 мм, тип 4 по классификации FIGO (рис. 1б). Переходная зона визуализировалась отчетливо при 3D-реконструкции полости матки и составила 5,6–4,6–3,1 (4,43) мм – 2 балла, асимметричная 2,5 мм – 1 балл (рис. 1в). При оценке общей васкуляризации матки в 2D-сигналов получить практически не удалось, с применением методики 3D-Power Doppler Glass Body удалось визуализировать выраженную васкуляризацию вдоль передней стенки матки и значительно сниженную вдоль передней стенки – 2 балла (рис. 1г). К образованию в дне

матки подходил единственный сосуд, проходящий его насквозь (рис. 1д). По эластографии тело матки картировалось зеленым цветом с массой синего (тип 2в) – 1 балл (рис. 1е). Образование в дне матки значимо не отличалось по окраске от окружающих тканей.

Эндометрий – 8 мм секреторного типа, васкуляризация эндометрия отсутствует, патологические образования не определяются. Полость матки не деформирована, без содержимого.

Правый яичник размером 28×16×18 мм, V – 4,20 см<sup>3</sup> обычных размеров, расположен типично, содержит 2–3 фолликула диаметром 5–6 мм, расположенных диффузно. Строма обычной эхогенности в достаточном объеме.

Левый яичник размером 32×21×20 мм, V – 7,0 см<sup>3</sup> обычных размеров, фиксирован у дна матки, содержит 3–4 фолликула диаметром 5–6 мм, расположенных диффузно. Строма обычной экзогенности в достаточном объеме.

Свободная жидкость в малом тазу не определяется.

**Заключение по результатам УЗИ:** аденомиоз, 10 баллов, диффузно-узловая форма.

**Клинический диагноз:**

Аденомиоз. Аномальные маточные кровотечения по типу обильных менструальных кровотечений. PALM-A (аденомиоз). Овуляторная дисфункция. Нормогонадотропная нормопрولاктинемическая недостаточность яичников. Недостаточность лютеиновой фазы. Сниженный овариальный резерв. Вторичная железодефицитная анемия легкой степени.

Бесплодие вторичное (3 года). Отягощенный гинекологический анамнез (2010, НГЭ III степени. Цистэктомия эндометриозной кисты правого яичника. Комбинированное лечение НГЭ).

Представленная комплексная методика ультразвуковой диагностики аденомиоза обеспечивает наиболее точную диагностику заболевания при меньших материальных затратах и позволяет избежать применения инвазивных методов. Балльная система комплексной оценки аденомиоза позволяет независимо оценивать миометрий по каждому критерию, суммировать баллы, следовательно, объективно и более достоверно оценивать наличие и степень выраженности аденомиоза. Методика проста в использовании и может применяться специалистами ультразвуковой диагностики для понятного и унифицированного подхода. Также представленный алгоритм позволяет диагностировать начальные формы развития аденомиоза для своевременного назначения медикаментозной терапии, профилактики прогрессирования процесса и возникновения клинических проявлений заболевания.

Поскольку аденомиоз рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, подходы к ведению пациенток обуславливают разработку персонализированного плана ведения

с использованием по показаниям медикаментозного и/или хирургического лечения [11]. Выбор терапии зависит от возраста женщины, репродуктивных планов и клинических симптомов. Несмотря на массу опубликованных исследований, посвященных медикаментозному или хирургическому лечению аденомиоза, в настоящее время не существует единой тактики. Выбор того или иного метода индивидуален и зависит от ряда факторов. Хирургический подход включает гистерэктомию и аденомиомэктомию, имеет ряд дискуссионных аспектов и недостатков [12, 13]. Консервативные варианты хирургического лечения включают абляцию эндометрия, что также является дискуссионным вопросом при данном заболевании, гистероскопическую резекцию эндометрия и аденомиом, лапароскопическую резекцию аденомиоза, высокоинтенсивное сфокусированное УЗИ и эмболизацию маточных артерий [14]. Однако убедительных доказательств, обосновывающих эффективность консервативных вариантов хирургического лечения аденомиоза, все еще недостаточно.

Медикаментозная терапия аденомиоза (гормональные и негормональные методы лечения) применяется в первую очередь для купирования болевого синдрома и аномальных маточных кровотечений, улучшения исходов фертильности. Основываясь на постулате, что аденомиоз является гормональнозависимым заболеванием, в терапии используют препараты, механизм действия которых заключается либо в антигонадотропном влиянии, что приводит к подавлению овуляции, либо непосредственно в воздействии на рецепторы половых стероидных гормонов или ферментов, обнаруженных в очагах поражения. Гормональная терапия включает прогестагены, антигестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), антагонисты ГнРГ, комбинированные контрацептивы, левоноргестрелвыделяющую внутриматочную систему (ЛНГ–ВМС), даназол и ингибиторы ароматазы.

К основным патогенетически обоснованным гормономодулирующим препаратам для лечения аденомиоза, следует отнести аГнРГ, диеногест,

ЛНГ–ВМС. Использование нестероидных противовоспалительных средств и КОК направлено в основном на купирование клинических проявлений заболевания (болевого синдрома).

Применение аГнРГ показано к лечению аденомиоз-ассоциированного бесплодия с целью уменьшения объема матки, повышения шансов на наступление как спонтанной беременности, так и в качестве этапа лечения перед процедурами ЭКО [15]. Отмечена более высокая частота наступления беременности у женщин в криопротоколе после предварительного лечения аГнРГ [16]. Напротив, использование аГнРГ для купирования болевого синдрома и кровотечения следует рассматривать только для краткосрочного лечения в связи с ограниченной длительностью курсовой терапии.

Использование прогестинов обосновывается наличием антипролиферативного и противовоспалительного эффектов препарата, децидуализацией, а затем атрофией эндометрия [17]. Возможность длительного применения, хорошая переносимость и высокая эффективность приводят к купированию клинических проявлений, тем самым повышая качество жизни пациенток. Среди прогестинов для лечения эндометриоза диеногест 2 мг занимает лидирующие позиции. Соединение представляет собой прогестаген 4-го поколения, производное 19-нортестостерона, за счет потери этинильного радикала обладает значимой антиандрогенной активностью. При пероральном приеме отличается хорошей переносимостью, высокой биодоступностью (>90%) и минимальным влиянием на метаболизм. Недавно рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование диеногеста 2 мг, ежедневно назначаемого в течение 16 недель женщинам с аденомиозом, показало значительное снижение болевого синдрома в группе пациенток, получавших лечение данным прогестагеном [18]. Результаты также были подтверждены при длительном лечении, демонстрирующем хорошую переносимость, уменьшение боли и более высокие показатели качества жизни [19]. Наш опыт применения диеногеста 2 мг у 62 больных аденомиозом в течение 6–68 месяцев

продемонстрировал хорошую переносимость и метаболическую нейтральность при его долговременном использовании [20]. При этом снижение интенсивности болевого синдрома отмечено у 53,4% пациенток, у 31% – полное его устранение. На фоне приема диеногеста объем матки уменьшился у 70,7% пациенток с аденомиозом.

В приведенном ранее клиническом примере с учетом наличия аденомиоза с клиническими проявлениями у пациентки с бесплодием, сниженным овариальным резервом и комбинированным лечением НГЭ решено провести терапию прогестагенами (диеногест 2 мг) в течение 6 месяцев. За время наблюдения не было отмечено существенных побочных эффектов. Переносимость препарата хорошая, через 1,5 месяца от начала приема диеногеста наблюдались скудные кровянистые выделения в течение 7 дней, купировались самостоятельно, препарат пациентка на тот период не отменяла. Через 6 месяцев применения диеногеста 2 мг для оценки состояния миометрия на фоне проведенной тера-

пии выполнено повторное УЗИ с применением тех же критериев, описанных выше. Поскольку на фоне лечения менструальная реакция у пациентки отсутствовала, исследование может быть выполнено в любой день.

#### УЗИ в динамике через 6 месяцев на фоне лечения диеногестом 2 мг

Матка в anteflexio, 65×56×63 мм (объем – 119,2 см<sup>3</sup>) шаровидной формы, контур ровный. Стенки матки умеренно асимметричные (21%) – 1 балл (рис. 2а). Толщина передней стенки – 18,4 мм, задней стенки – 22,6 мм. Миометрий умеренно диффузно-неоднородной эхоструктуры со множеством мелких гипоехогенных и гиперэхогенных включений – 1 балл (рис. 2а). Образование в дне матки визуализировать не удается. Переходная зона визуализировалась с трудом, при 3D-реконструкции полости матки составила 1,2–1,0 – 1 балл, симметричность оценить не удается (рис. 2б). При оценке общей васкуляризации матки в 3D Power Doppler Glass Body васкуляризация миометрия была равномерно снижена – не оценивали по баллам

(рис. 2в). По эластографии тело матки картировалось зеленым цветом с умеренным количеством синего (тип 2б) – 1 балл (рис. 2е). Участок, где до лечения визуализировали узел аденомиоза, не различался при эластографии по окраске от окружающих тканей.

Эндометрий – 2,2 мм, гиперэхогенный, васкуляризация эндометрия отсутствует, патологические образования не определяются. Полость матки не деформирована без содержимого.

Правый яичник размером 27×15×18 мм, V – 3,79 см<sup>3</sup>, расположен типично, содержит 1 фолликул диаметром 4 мм. Строма обычной эхогенности в достаточном объеме.

Левый яичник размером 26×14×20 мм, V – 3,78 см<sup>3</sup>, фиксирован у дна матки, фолликулярный аппарат не выражен. Строма обычной эхогенности в достаточном объеме.

Свободная жидкость в малом тазу не определяется.

**Заключение по результатам УЗИ: аденомиоз, 4 балла, диффузная форма.**

Имеется положительная динамика на фоне лечения аденомиоза на осно-

**When you find the one**  
\* Когда ты нашла то единственное

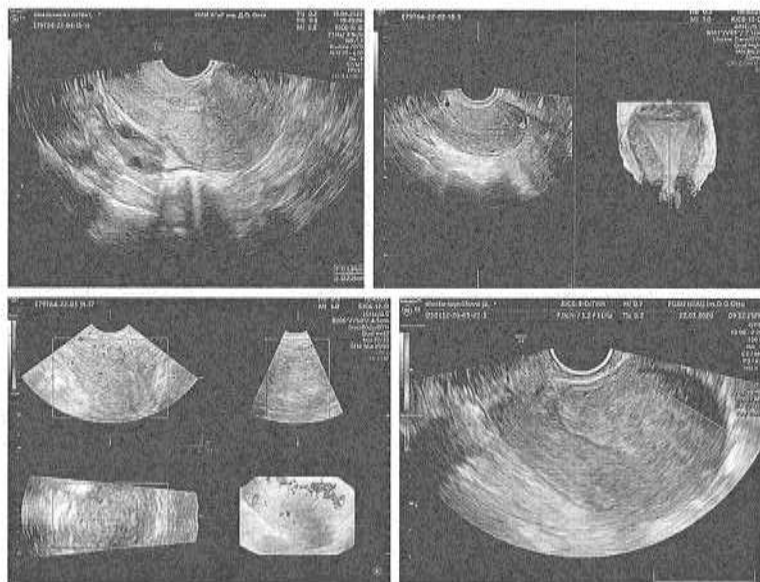
**Allovizan®**  
Диеногест 2 мг

**zentiva**

ООО «Зентива Фарма» - 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 12, этаж 45, офис 2  
Тел.: +7 (499) 350 13 48. E-mail: info@ziva.ru, zentiva.com  
www.zentiva.ru

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

Рис. 2. а) асимметрия стенок матки (21%), выраженная неоднородность миометрия; б) увеличенная неравномерная переходная зона, 3D-режим; в) сниженная васкуляризация; г) эластография – тип 2Б



вании клинических проявлений и данных комплексной ультразвуковой оценки миометрия.

Согласно нашим наблюдениям, на фоне лечения аденомиоза диеногестом 2 мг (более 3 месяцев), васкуляризация миометрия значительно снижается, что происходит за счет не выраженности аденомиоза, а гормонального воздействия в процессе лечения. Это затрудняет правильную оценку миометрия, в связи с чем этот критерий на фоне лечения предлагаем не учитывать. По той же причине трудно визуализировать переходную зону, она становится близкой по эхогенности к миометрию, без четких границ, а эндометрий практически отсутствует. Кроме того, мы обратили внимание, что полость матки при реконструкции в 3-мерном режиме у пациенток с выраженным аденомиозом перед началом лечения, как правило, деформирована (рис. 1в), имеет причудливую форму, а после лечения имеет четкую треугольную форму (рис. 2б). С учетом высокой информативности всех критериев, описанных ранее и применяемых для диагностики аденомиоза, возможно проводить динамику изменений и делать выводы об эффективности лечения. В частности, данный клинический пример демонстрирует измене-

ние практически всех ультразвуковых критериев возможных к оценке на фоне лечения, а именно – уменьшение размеров матки, объема (на 31,5 см<sup>3</sup>, что соответствует 20,9%) и асимметрии стенок матки, снижение неоднородности и уменьшение васкуляризации миометрия; изменение эластографии.

В случае проведения УЗИ впервые по предложенной методике у пациенток, уже находившихся на терапии диеногестом 2 мг, а также агонистами ГнРГ, исходную выраженность процесса оценить достаточно затруднительно, т.к. в каждом отдельно взятом случае ответ на терапию и, соответственно, изменения, происходящие в миометрии, различны и дают различную динамику. В таком случае наиболее информативные характеристики для оценки аденомиоза на фоне медикаментозной терапии – это эхоструктура миометрия, форма матки, симметричность стенок, форма полости матки и эластография.

Возвращаясь к нашему клиническому случаю, после отмены диеногеста 2 мг у пациентки с аденомиозом вторая беременность наступила самостоятельно, протекала с явлениями угрожающего выкидыша при сроке 7/8 и 15/16 недель беременности с госпитализацией в гинекологический стационар

и назначением сохраняющей терапии. Беременность закончилась вторыми срочными родами через естественные родовые пути и рождением здорового мальчика массой 3600 г, длиной 51 см.

### Заключение

Таким образом, за последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза, диагностики и лечении внутреннего эндометриоза. Аденомиоз стал клинической единицей, а не просто гистологическим диагнозом, и его можно идентифицировать с помощью неинвазивных методов визуализации. Тем не менее по-прежнему существует острая необходимость в единообразном и общем профиле диагностических критериев и системе отчетности как в визуализации, так и в гистологии, чтобы идентифицировать все клинические и визуализирующие фенотипы аденомиоза. Предложенный нами новый метод комплексной ультразвуковой оценки состояния миометрия создан на основании комбинированного анализа информативных диагностических критериев. Метод доступен и удобен в использовании в рутинной практике, позволяет точно и своевременно устанавливать диагноз, степень выраженности заболевания, проводить дифференциальную диагностику с миомой матки при необходимости, а также оценивать динамику изменений миометрия на фоне проводимой терапии.

Использование патогенетически обоснованной и эффективной медикаментозной терапии аденомиоза, а также индивидуальный подход позволяют устранять клинические проявления заболевания, повышать фертильность и улучшать исходы беременности.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках НИР поисковых научных исследований НИОКТР: АААА-А20-120060990051-3.

**Funding.** The study was carried out as part of the R&D of exploratory scientific research RTD: АААА-А20-120060990051-3.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017. 615 с. [Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem. St. Petersburg: Eco-Vektor, 2017. (In Russ.).]
2. Hodler J., Kubik-Huch R. A., von Schulthess G. K., eds. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018–2021: Diagnostic Imaging. IDKD Book. Springer. 2018.* doi: 10.1007/978-3-319-75019-4.
3. Upson K., Missmer S.A. *Epidemiology of Adenomyosis. Seminars in reproductive medicine. 2020;38(2-03):89–107.* Doi: 10.1055/s-0040-1718920.
4. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F. *Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reproductive Biomedicine Online. 2017;35(5):592–601.* Doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
5. Aleksandrovych V., Basta P., Gil K. *Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019;28(6).* doi: 10.17219/acem/79176.
6. Balasubramanya R., Valle C. *Uterine Imaging. 2021 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 31855378.*
7. Maheshwari A., Gurunath S., Fatima F., et al. *Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. Human reproduction update. 2012;18(4):374–92.* doi: 10.1093/humupd/dms006.
8. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P., et al. *Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46:284–98.* doi: 10.1002/uog.1487.
9. Нагорнева С.В., Шалина М.А., Ярмолинская М.И. и др. *Способ диагностики аденомиоза: пат. 2764106. Рос. Федерация, МПК А61В8/08, А61В8/08. № 2021101704; заявл. 26.01.2021; опубл. 13.01.2022. Бюллетень № 2. 11 с. [Nagorneva S.V., Shalina M.A., Yarmolinskaya M.I. etc. A method for diagnosing adenomyosis: Pat. 2764106 Ros. Federation, IPC A61B8/08, A61B8/08. No. 2021101704, declared on 26.01.2021; published on 01/13/2022. Bulletin No. 2. 11 p. (In Russ.).]*
10. Нагорнева С.В., Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Нетреба Е.А. *Комплексная методика ультразвуковой диагностики аденомиоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2021;70(6):73–82. [Nagorneva S.V., Shalina M.A., Yarmolinskaya M.I., Netreba E.A. Complex technique of ultrasonic diagnosis of adenomyosis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2021;70(6):73–82. (In Russ.).]*
11. Tosti C., Troia L., Vannuccini S., et al. *Current and future medical treatment of adenomyosis. JE. 2016;8:127–35.* Doi: 10.5301/je.5000261.
12. Osada H. *Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil Steril. 2018;109(3):406–17.* Doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032.
13. *Клинические рекомендации. Эндометриоз. М., 2020. 32 с. [Clinical guidelines. Endometriosis. 2020. 32 p. (In Russ.).]*
14. Dueholm M. *Minimally invasive treatment of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:119–37.* Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.016.
15. Younes G., Tulandi T. *Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril. 2017;108(3):483–90.e3.* doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
16. Park C.W., Choi M.H., Yang K.M., et al. *Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(3):169–73.* Doi: 10.5653/cerm.2016.43.3.169.
17. Vannuccini S., Luisi S., Tosti C., et al. *Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2018;109(3):398–405.* Doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013.
18. Osuga Y., Fujimoto-Okabe H., Hagino A. *Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2017;108(4):673–78.* Doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.021.
19. Osuga Y., Watanabe M., Hagino A. *Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. J Obstet Gynaecol Res. 2017;43(9):1441–48.* Doi: 10.1111/jog.13406.
20. Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Хачатурян А.Р. и др. *Аденомиоз – от научных открытий к практическим аспектам назначения медикаментозной терапии. Акушерство и гинекология. 2020;3:182–90. [Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Khachatryan A.R., et al. Adenomyosis – from scientific discoveries to practical aspects of prescribing drug therapy. Akusherstvo i ginekologiya=Obstetrics and Gynecology. 2020;3:182–90. (In Russ.).]* Doi: 10.18565/aig.2020.3.182-190.

Поступила / Received: 04.05.2022

Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

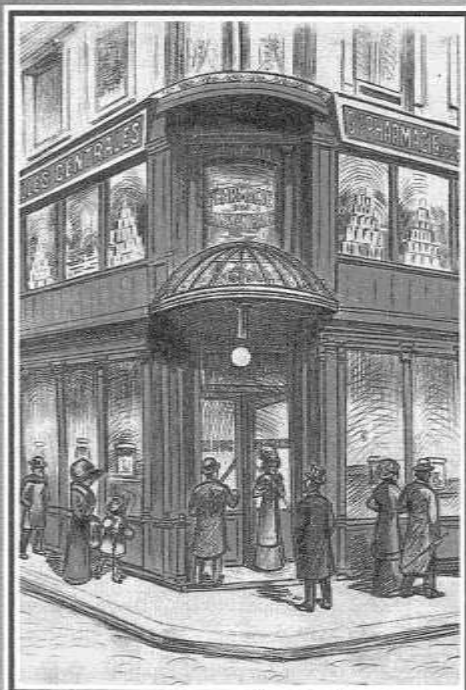
Автор для связи: Мария Игоревна Ярмолинская, д.м.н., профессор, профессор РАН, рук. отдела гинекологии и эндокринологии, рук. центра «Диагностики и лечения эндометриоза», Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; m.yarmolinskaya@gmail.com

Corresponding author: Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of Center «Diagnosis and Treatment of Endometriosis», D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; m.yarmolinskaya@gmail.com

ORCID / SPIN-код / Researcher ID / Scopus Author ID:

Ярмолинская М.И. (M.I. Yarmolinskaya), <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649

Шалина М.А. (M.A. Shalina), <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>; SPIN-код: 6673-2660; Researcher ID: A-7180-2019; Scopus Author ID: 57200072308



### Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

**Если вы оформляете подписку на юридическое лицо,** перечислите деньги платежным поручением.

**Если вы оформляете подписку на частное лицо,** вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696,00

### № Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

**ООО "Бионика Медиа",**  
117485, г. Москва,  
ул. Обручева, 30/1, стр. 2  
ОГРН 1107746041963,  
ИНН 7726645530,  
КПП: 772801001,  
Р/с 40702810238110013468  
в ПАО Сбербанк России г. Москва,  
БИК: 044525225  
к/с 30101810400000000225

**Адрес редакции:**  
117485, г. Москва,  
ул. Обручева, 30/1, стр. 2  
**ООО "Бионика Медиа"**  
журнал "Фарматека"

**тел. редакции:**

+7 (495) 786-25-57

+7 (909) 150-02-82

**E-mail:**

pharmateca@yandex.ru  
reklama@bionika-media.ru

**подписка и распространение:**

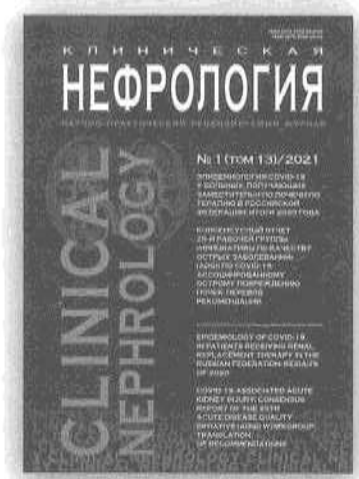
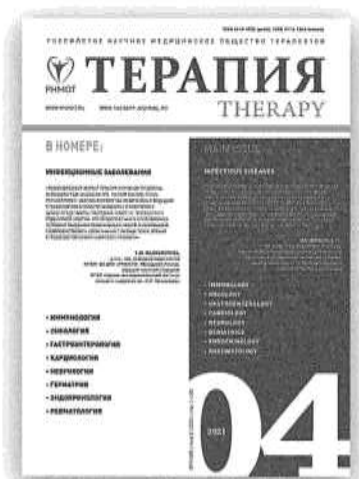
+7 (495) 786-25-57, доб. 400

**E-mail:**

podpiska@bionika.ru

# ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



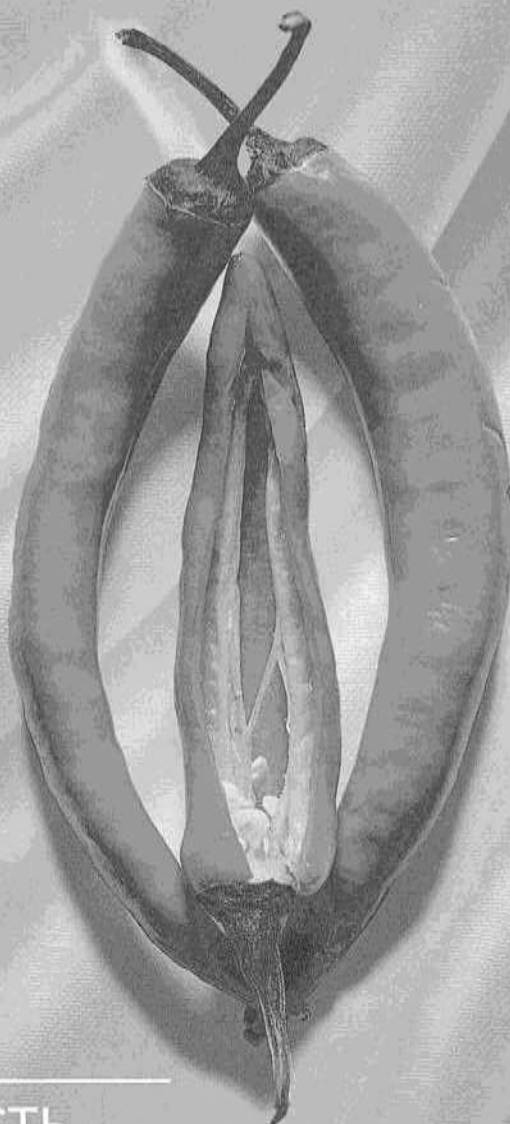
+7 (495) 786-25-41

esparma®

ARISTO

Каждый имеет право на здоровье

# МЯГКОЕ РЕШЕНИЕ ОСТРОЙ ПРОБЛЕМЫ



СИЛА И МЯГКОСТЬ  
ПРОТИВ МОЛОЧНИЦЫ



Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России: 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706, тел.: +7 (499) 579 33 70, [www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)  
ООО «Аристо Фарма»: 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, помещение I ком. 29, 29А, 29Б, тел.: 8 800 555-75-75, +7 (495) 909-00-55, [www.aristo-pharma.ru](http://www.aristo-pharma.ru)

Реклама

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.