

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №7, 2024

VOL. 26, No. 7, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Женское и мужское здоровье

Women's and men's health

Хирургическое лечение истинного дивертикула мочевого пузыря у пациента с аплазией левой почки



Новые методы лечения интерстициального цистита



Состояние реологических свойств крови у курящих беременных женщин с хроническим неспецифическим воспалением бронхов



Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей женщины. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма



Менопаузальная гормональная терапия



Рациональная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза



Лечение нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 26, №7, 2024

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Главный редактор номера:

Аль-Шукри Адель Сальманович,

д.м.н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №7

Аляев Юрий Геннадьевич,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Коган Михаил Иосифович,

д.м.н., профессор,
Ростовский государственный
медицинский университет,
Ростов-на-Дону, Россия

Кривобородов Григорий Георгиевич,

д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Лоран Олег Борисович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 20 300 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 26, NO. 7, 2024

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Adel S. Al-Shukri,

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 7

Yurii G. Aliaev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Mikhail I. Kogan,

M.D., Ph.D., Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Grigorii G. Krivoborodov,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Oleg B. Loran,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 20 300 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary Editor-Proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDocctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
 Ильина Н.И., профессор (Москва)
 Феденко Е.С., профессор (Москва)
 Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор (Самара)
 Верткин А.Л., профессор (Москва)
 Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор (Москва)
 Леонова М.В., профессор (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор (Москва)
 Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)
 Трухан Д.И., профессор (Омск)
 Ших Е.В., профессор (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., доцент (Москва)
 Бордин Д.С., профессор (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)
 Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)
 Минускин О.Н., профессор (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, (Москва)
 Парфенов А.И., профессор (Москва)
 Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
 Погожева А.В. профессор (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
 Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г. (Москва)
 Жучков М.В. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор (Москва)
 Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор (Москва)
 Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор (Москва)
 Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
 Аронов Д.М., профессор (Москва)
 Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
 Жиров И.В., профессор (Москва)
 Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
 Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
 Воробьева О.В., профессор (Москва)
 Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
 Дамулин И.В., профессор (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
 Левин О.С., профессор (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Федин А.И., профессор (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
 Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
 Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
 Лысенко Л.В., профессор (Москва)
 Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор (Москва)
 Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
 Колядина И.В., профессор (Москва)
 Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)
 Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
 Секачева М.И., профессор (Москва)
 Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Лопатин А.С., профессор (Москва)
 Морозова С.В., профессор (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор (Москва)

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
 Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
 Гусева Н.Б., профессор (Москва)
 Жолобова Е.С., профессор (Москва)
 Морозов Д.А., профессор (Москва)
 Османов И.М., профессор (Москва)
 Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
 Белевский А.С., профессор (Москва)
 Визель А.А., профессор (Казань)
 Зайцев А.А., профессор (Москва)
 Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
 Курбачева О.М., профессор (Москва)
 Синопальников А.И., профессор (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
 Загребнева А.И., доцент (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
 Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
 Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
 Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
 Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Забириков К.И., профессор (Москва)
 Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
 Степанян И.Э., профессор (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор (Москва)
 Золотухин И.А., профессор (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khalidin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы)	
Т.М. Мотовилова, В.Ю. Симакова, К.В. Казакова, Д.А. Казаринова	403
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Состояние реологических свойств крови у курящих беременных женщин с хроническим неспецифическим воспалением бронхов	
А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков	411
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Сексуальная функция у женщин с бесплодием неясного генеза: особенности и влияние на репродуктивное здоровье	
Е.В. Кудрявцева, Д.А. Березина, С.Е. Шай, Ю.В. Яковлева, В.В. Ковалев	415
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Комплексный подход к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией	
И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Малахова, Ю.А. Сорокин, Т.Г. Чирвон, В.М. Гомзикова, В.В. Таранов, М.А. Ольховская	420
	ОБЗОР
Менопаузальная гормональная терапия: современные подходы к применению и назначению	
С.В. Пауков, С.А. Леваков, Н.А. Шешукова	427
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Энурез в детстве и клиническое течение гиперактивного мочевого пузыря у женщин	
И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри	432
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Опыт лечения пациентов с андрогенным дефицитом и коморбидной кардиологической патологией	
А.В. Осипов, Т.И. Деревянко, Н.В. Агранович, Р.С. Францев, Г.Г. Бабашева, О.А. Александрова	437
	ОБЗОР
Эффективность и безопасность биорегуляторных пептидов в лечении заболеваний предстательной железы	
А.В. Яковлев, Е.Н. Саверская, А.В. Ершов	440
	ОБЗОР
Лечение нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом	
И.В. Кузьмин, С.В. Кузьмина 	445
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Хирургическое лечение истинного дивертикула мочевого пузыря у пациента с аплазией левой почки	
В.В. Протоцак, Н.Ю. Игловиков, Н.П. Кушниренко, Н.Н. Харитонов, В.К. Карандашов, С.М. Гозалишвили, Р.М. Мухтаров 	452
	ОБЗОР
Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе различных заболеваний	
М.А. Варданян, Э.И. Пилюгина, А.С. Бадлаева, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина 	455
	ОБЗОР
Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии	
Е.В. Бирюкова	461
	ОБЗОР
Доксициклин в лечении инфекций мочевыводящих путей	
А.С. Аль-Шукри, М.Р. Коломийцева, С.Б. Петров	471

Contents

REVIEW

Modern concepts about the problem of endometrial infertility against the backdrop of the "thin endometrium" (literature review)

Tatiana M. Motovilova, Viktoria Yu. Simakova, Kseniia V. Kazakova, Daria A. Kazarinova 403

ORIGINAL ARTICLE

The state of rheological properties of blood in pregnant smokers with chronic nonspecific bronchial inflammation

Anna V. Dzyubailo, Viacheslav S. Lotkov 411

ORIGINAL ARTICLE

Sexual function in women with unexplained infertility

Elena V. Kudryavtseva, Dinara A. Berezina, Semyon E. Shai, Julia V. Jakovleva, Vladislav V. Kovalev 415

ORIGINAL ARTICLE

An integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology

Irina A. Lapina, Yulia E. Dobrokhotova, Anastasiya A. Malakhova, Yury A. Sorokin, Tatiana G. Chirvon, Valeriia M. Gomzikova, Vladislav V. Taranov, Mariya A. Olkhovskaya 420

REVIEW

Menopausal hormone therapy: modern approaches to use and prescription

Sergei V. Paukov, Sergei A. Levakov, Natalia A. Sheshukova 427

ORIGINAL ARTICLE

Childhood nocturnal enuresis and clinical course of overactive bladder in women

Igor V. Kuzmin, Margarita N. Slesarevskaya, Salman Kh. Al-Shukri 432

ORIGINAL ARTICLE

Experience in the treatment of patients with androgenic deficiency and comorbidity pathology

Arsen V. Osipov, Tatyana I. Derevyanko, Nadezhda V. Agranovich, Roman S. Frantsev, Gayane H. Babasheva, Olga A. Alexandrova 437

REVIEW

Efficacy and safety of bioregulatory peptides in the treatment of prostate diseases

Andrey V. Yakovlev, Elena N. Saverskaya, Anton V. Ershov 440

REVIEW

Treatment of urinary disorders in patients with multiple sclerosis

Igor V. Kuzmin, Svetlana V. Kuzmina  445

CASE REPORT

Surgical treatment of a true diverticulum of the bladder in a patient with aplasia of the left kidney

Vladimir V. Protoshak, Nikolai Yu. Iglovikov, Nikolay P. Kushnirenko, Nikolay N. Haritonov, Vasily K. Karandashov, Sergei M. Gozalishvili, Radjab M. Mukhtarov  452

REVIEW

The role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of various diseases

Mariam A. Vardanyan, Ellina I. Pilyugina, Alina S. Badlaeva, Vladimir D. Chuprynin, Natalya A. Buralkina  455

REVIEW

Obesity – significant medical and social problem of our time: risk factors, pathophysiological determinants, treatment strategies

Elena V. Biryukova 461

REVIEW

Doxycycline in the treatment of infections of the urinary tract

Adel S. Al-Shukri, Mariya R. Kolomijceva, Sergei B. Petrov 471

Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы)

Т.М. Мотовилова^{✉1,2}, В.Ю. Симакова², К.В. Казакова¹, Д.А. Казаринова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ООО «Клиника современных технологий "Садко"», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Эндометриальное бесплодие представляет собой причину неадекватности имплантации и служит препятствием для наступления и прогрессирования спонтанной беременности и реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий. Одним из наиболее частых механизмов развития инфертильности является истончение эндометрия. Несмотря на обилие публикаций, в настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики и лечебно-реабилитирующих подходов при данной патологии, что побуждает к продолжению научного поиска в этом направлении. Цель обзора – осветить проблему снижения фертильности, обусловленной «тонким эндометрием». Для создания обзора применен библиографический метод и использованы отечественные и зарубежные литературные источники из баз данных PubMed, MedLine, РИНЦ, e-library и поисковой системы Cyberleninka. Глубина поиска составляла 10 лет. Применялись следующие поисковые фразы: «маточный фактор бесплодия», «endometrial factor of infertility», «thin endometrium». Изучено и проанализировано 75 источников, которые вошли в настоящий обзор. Данные, приведенные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что эндометриальные причины бесплодия связаны с несостоятельностью слизистой оболочки полости матки, что может проявляться феноменом «тонкого эндометрия», механизмы развития которого еще не вполне изучены. Определение функционального статуса эндометрия весьма существенно для прогнозирования наступления беременности в естественном цикле или в программах вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку даже при наличии эмбриона хорошего качества несостоятельность эндометрия может препятствовать полноценной имплантации. Таким образом, перед планированием последующей беременности необходимо диагностировать и по возможности нивелировать или корректировать эндометриальные причины бесплодия. Одним из главных маркеров готовности к имплантации на данный момент является толщина эндометрия.

Ключевые слова: эндометриальная дисфункция, тонкий эндометрий, эндометриальное бесплодие

Для цитирования: Мотовилова Т.М., Симакова В.Ю., Казакова К.В., Казаринова Д.А. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы). Consilium Medicum. 2024;26(7):403–410. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202891

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Modern concepts about the problem of endometrial infertility against the backdrop of the "thin endometrium" (literature review)

Tatiana M. Motovilova^{✉1,2}, Viktoria Yu. Simakova², Kseniia V. Kazakova¹, Daria A. Kazarinova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Clinic of Modern Technologies "Sadko", Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Endometrial infertility is the cause of inadequate implantation and serves as an obstacle to the onset and progression of spontaneous pregnancy and the implementation of assisted reproductive technology (ART) programs. One of the most common mechanisms for the development of infertility is endometrial thinning. Despite the abundance of publications, today there are no generally accepted diagnostic criteria and treatment and rehabilitation approaches for this pathology, which encourages continued scientific research in this direction. Aim was to highlight the problem of decreased fertility caused by "thin endometrium". To create the review, the bibliographic method was applied and domestic and foreign literary sources from the PubMed, MedLine, RSCI, e-library and Cyberleninka search engine databases were used. The search depth was 10 years. The following search phrases were used: "uterine factor of infertility", "endometrial factor of infertility", "thin endometrium". Seventy five sources that were included in this review were studied and analyzed. Data presented in the literature indicate that endometrial causes of infertility are associated with incompetence of the uterine cavity mucosa, which may manifest itself as a phenomenon of "thin endometrium", the development mechanisms of which have not yet been fully studied. Determining the functional status of the endometrium is very important for predicting the onset of pregnancy in the natural cycle or in ART programs, since even in the presence of a good quality embryo, endometrial deficiency can prevent adequate implantation. Thus, before planning a subsequent pregnancy, it is necessary to diagnose and, if possible, neutralize or correct endometrial causes of infertility. One of the main markers of readiness for implantation at the moment is the thickness of the endometrium.

Keywords: endometrial dysfunction, thin endometrium, endometrial infertility

For citation: Motovilova TM, Simakova VYu, Kazakova KV, Kazarinova DA. Modern concepts about the problem of endometrial infertility against the backdrop of the "thin endometrium" (literature review). Consilium Medicum. 2024;26(7):403–410. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202891

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мотовилова Татьяна Михайловна** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий "Садко"». E-mail: tmskha@mail.ru

Симакова Виктория Юрьевна – врач – акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий "Садко"»

Казакова Ксения Владимировна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ПИМУ

Казаринова Дарья Александровна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ПИМУ

✉ **Tatiana M. Motovilova** – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Clinic of Modern Technologies "Sadko". E-mail: tmskha@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3795-2852

Viktoria Yu. Simakova – Obstetrician-Gynecologist, Clinic of Modern Technologies "Sadko". ORCID: 0009-0001-6727-3869

Kseniia V. Kazakova – Student, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0002-1849-5817

Daria A. Kazarinova – Student, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0004-2396-1813

Введение

Проблема бесплодия как одна из наиболее актуальных в области охраны репродуктивного здоровья имеет важную медицинскую, демографическую, социально-экономическую и даже национально-политическую значимость. Доля бесплодных браков в 15–20% от общего числа супружеских пар является критическим уровнем для воспроизводства населения [1], что может угрожать национальной безопасности государства. В последние годы в Российской Федерации данный показатель составляет от 17 до 24% в зависимости от региона страны [2]. Безусловно, это вызывает глубокую озабоченность на всех уровнях управления государством и определяет направленность научных исследований в области репродуктивного здоровья.

Маточный фактор бесплодия в общей структуре женской инфертильности составляет около 50% [2]. К этой форме относят и бесплодие по причине нарушения процесса имплантации ввиду особых состояний эндометрия, обуславливающих его несостоятельность (эндометриальное бесплодие). По мнению специалистов, качество эмбрионов ответственно за 1/3 неудач имплантации, в то время как восприимчивость эндометрия – за оставшиеся 2/3 [3]. Одной из частых причин несостоятельности слизистой полости матки является так называемый «тонкий эндометрий» (ТЭ). Точных сведений о его распространенности нет, поскольку само понятие ТЭ до сих пор не является легитимным и не стандартизовано. При этом разные исследователи понимают под ним разную толщину эндометрия, однако большинство авторов склонны называть эндометрий «тонким», если его толщина, измеренная в процессе ультразвукового сканирования в «окно имплантации», составляет 7 мм или менее [4–8]. Эндометриальное бесплодие, развивающееся на фоне гипопластического эндометрия, представляет собой весьма неоднозначную и многогранную проблему с обширным спектром этиопатогенетических механизмов, которые до сих пор изучены недостаточно и служат предметом активных научных дискуссий. В современной научной литературе описано множество методов лечения пациенток с ТЭ и ассоциированным с ним бесплодием, но большинство из них дискуссионны и требуют дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности. Таким образом, в настоящее время лечебно-восстановительные мероприятия при эндометриальном бесплодии остаются сложной и одновременно важной задачей для врачей-гинекологов и репродуктологов.

Цель обзора – освещение проблемы снижения фертильности, обусловленной ТЭ.

Материалы и методы

Для создания обзора применен библиографический метод и использованы отечественные и зарубежные литературные источники из баз данных Pubmed, MedLine, РИНЦ, e-library и поисковой системы Cyberleninka. Глубина поиска составляла 10 лет. Применялись следующие поисковые фразы: «маточный фактор бесплодия», «endometrial factor of infertility», «thin endometrium».

Определение и терминология

В работе Y. Gonen и соавт. в 1989 г. впервые упоминается термин ТЭ, при наличии которого не наступала беременность в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Согласно позиции, изложенной в руководстве Канадского общества фертильности и андрологии от 2019 г., эндометрий считается «тонким», когда его толщина при сонографическом сканировании не превышает 7 или 8 мм [9]. При этом в ряде исследований порог толщины варьируется [10–12]. Это объясняется тем, что понятие ТЭ до настоящего времени не стандартизировано и данная патология не имеет четких диагностических критериев.

Большинство современных исследователей рассматривают ТЭ как независимый прогностический фактор неудачи в достижении беременности [5, 10, 13–15], в то время как другие отрицают негативное влияние истончения эндометрия на исходы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [16]. По всей видимости, это может обуславливаться клинико-анамнестическими различиями в когортах наблюдаемых пациенток.

Современная концепция этиопатогенеза ТЭ и ассоциированного с ним бесплодия

Известно, что слизистая полости матки максимально восприимчива через 7–9 дней после овуляции, этот период называют «окном имплантации», которое остается открытым в течение 30–36 ч [17]. Восприимчивость эндометрия регулируется половыми стероидами (и их рецепторами), различными генами, белками, цитокинами, молекулами адгезии. При этом необходимыми условиями для наступления и прогрессирования беременности являются синхронность и адекватность процессов эмбриогенеза и подготовки эндометрия к имплантации [13, 18, 19].

В настоящее время наши знания об этиопатогенетических аспектах ТЭ ограничены, но тем не менее можно выделить следующие механизмы:

- 1) воспаление в полости матки, в случае чего патологический процесс обычно сопровождается фиброзом, который повреждает базальный слой эндометрия [20, 21] и приводит к нарушению рецептивности ткани;
- 2) ятрогенные причины ввиду инвазивных вмешательств в полость матки (выскабливание, хирургический аборт, гистероскопическая полипэктомия, миомэктомия). Существует обратная связь между количеством хирургических абортов в анамнезе и толщиной эндометрия [22];
- 3) эстрогендефицитное состояние (особенно в старшем репродуктивном возрасте), что определяет стероидзависимую толщину эндометрия;
- 4) идиопатические факторы, в частности индивидуальные особенности гистоархитектоники эндометриального паттерна. Считается, что идиопатическая форма является диагнозом исключения [23]. Нередко можно наблюдать сочетанные механизмы формирования несостоятельного эндометрия [24].

Таким образом, этиопатогенез снижения восприимчивости эндометрия многофакторный. При этом один из ведущих факторов формирования его структурно-функциональных дефектов – это воспалительная реакция с прогрессирующей лимфоцитарной инфильтрацией ткани и нарастающим стромальным фиброзом [25]. Расстройства субэндометриального кровотока с характерным кольцевидным склерозом вокруг мелких сосудов и микротромбозом в них ингибируют рост железистого эпителия [6, 26]. Факт снижения пролиферативной активности ТЭ подтверждается пониженной экспрессией маркера Ki67 [27]. Следствием описанных процессов становится нарушение рецептивности ткани [23, 28]. Не вызывает сомнения, что одним из ведущих механизмов неудач имплантации являются проблемы со стороны прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев гемостаза. Из-за деактивации фибринолиза по причине неадекватной реакции на провоспалительные факторы на фоне микроциркуляторных расстройств, ишемизации эндометрия и прогрессирующего фиброобразования стромы и склерозирования сосудов структурно-функциональные нарушения ткани постепенно углубляются [29]. Профессор К.В. Краснополянская и соавт. также акцентируют внимание на токсическом эффекте локальной гипероксии в участке имплантации, отклонениях перистальтической активности эндометрия, уменьшении адгезивных свойств эндометрия из-за нарушений в эндометриальном гомеостазе [30].

В исследованиях зарубежных авторов показано, что в ТЭ отмечается меньшее количество стромальных клеток, в особенности пролиферирующих эпителиальных, Т-клеток, естественных киллеров, макрофагов, и наблюдается избыточное отложение коллагена по сравнению с нормальной тканью. В стромальных клетках выявлено снижение активности генов, ответственных за процессы трансляции, метаболизма нуклеотидов, и в то же время повышена активность генов, кодирующих клеточное старение. Кроме того, повышена экспрессия профибротического гена и гена, отвечающего за синтез цепи коллагена IV типа, что приводит к образованию толстой базальной мембраны, следствием чего являются нарушения ангиогенеза и недостаточная васкуляризация, выступающая одной из причин ТЭ [31, 32].

Рядом исследователей на основании иммуногистохимической и морфометрической оценки ТЭ сделан вывод о том, что в нем уменьшены площадь покровного эпителия и количество пиноподий, снижена стромальная экспрессия рецепторов к прогестерону, нарушена рецептивность за счет уменьшения образования leukemia inhibitor factor (LIF) – цитокина семейства интерлейкина (ИЛ)-6, принимающего участие в подготовке имплантации, фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), необходимого для успешной имплантации, инвазии трофобласта, адекватного ангиогенеза и развития плаценты, молекулы межклеточной адгезии, маркера ангиогенеза (cluster of differentiation 34 – CD34), а также увеличения синтеза LIFR железами и стромой [18, 33–35]. В работе Г.Х. Толибовой и соавт. (2020 г.), проведена морфологическая оценка гипопластического эндометрия у женщин с неэффективными протоколами ВРТ, в ходе которой выделено шесть типов ТЭ: диспластический (с железами индифферентного и слабoproлиферативного типа), наиболее часто встречающийся (33,8%); дифференцированный (с железами индифферентного и пролиферативного типа); пролиферативный; секреторный; с гиперплазией без атипии; с нарушением секреторной трансформации. Интересно, что во всех образцах ТЭ без исключения обнаружены признаки хронического эндометрита разной степени выраженности, а также неравномерная и сниженная экспрессия рецепторов к половым стероидам [25].

Межклеточная коммуникация имеет важное значение в функционировании любой ткани, включая эндометрий. L. Xu и соавт., используя технологию CellChat, пришли к выводу, что в ТЭ пути, участвующие в иммунных и воспалительных реакциях, оказались самыми активными [36]. Продуцируемый иммунокомпетентными клетками эндометрия провоспалительный цитокин ИЛ-6 косвенно влияет на восприимчивость эндометрия, трансформируя уровень E2, выполняет свои функции в образовании бластоцисты и имплантации эмбриона [37]. Соответственно, неадекватные уровни ИЛ-6 потенциально могут найти свое отражение в полноценности реализации функций эндометрия.

Комплексный подход к оценке состояния эндометрия представляется наиболее оправданным, поскольку позволяет изучить различные механизмы формирования его дисфункции. J. Alfeg и соавт. в 2017 г. исследовали экспрессию рецепторов половых стероидов, маркер пролиферации Kib7 и маркеры рецептивности эндометрия (CD61, VEGF, LIF и CD56) у женщин с нарушениями фертильности. Для этого биопсию эндометрия выполняли на поздней пролиферативной и средней секреторной фазах одного менструального цикла. Изученные маркеры показали отрицательную или слабую и неадекватную экспрессию в средней секреторной фазе в отличие от фертильных женщин [27]. Авторы предположили, что серьезный дефицит этих молекул, связанных с ангиогенезом, приводит к дефектам формирования васкулярного паттерна эндометрия. Е.В. Лагутиной (2022 г.), показано, что в основе патогенеза неудач

имплантации у пациенток с ТЭ лежит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия. Это подтверждается более низкой в сравнении с фертильными женщинами экспрессией эстрогеновых рецепторов в железах и строме эндометрия, а также прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, гиперэкспрессией прогестероновых рецепторов в железах эндометрия, снижением экспрессии маркера ангиогенеза CD34, гена *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкемия-ингибирующего фактора [18].

Понимание закономерностей и особенностей формирования ТЭ на данный момент далеко от полноты и однозначности [23, 25, 30, 38]. Тем не менее ряд отечественных ученых на этот счет выдвинули научную концепцию, согласно которой термин «хронический эндометрит» становится неуместным на определенном этапе развития патологического процесса, когда воспалительной реакции в чистом виде давно уже нет; вместо этого реализуется защитный механизм выживания клетки в изменившихся условиях в виде угнетения ее пластических факторов [12, 38]. При этом на ультраструктурном уровне могут быть выявлены признаки остаточной воспалительной реакции, оксидативного стресса, микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции [39]. Таким образом, согласно одному из основных диалектических законов целесообразно расценивать «ТЭ в большинстве случаев как качественно другой, более серьезный, патологический процесс в ткани, изначально запускаемый воспалением, но при этом с течением времени становящийся лишенным его классических признаков и характеризующийся глубинными вторичными структурно-функциональными нарушениями» [6, 7, 38].

Очевидно, что углубление понимания молекулярно-клеточных особенностей ТЭ может позволить разработать новые стратегии диагностики и терапии при эндометриальном бесплодии.

Клинические аспекты

Важно понимать, что идиопатическая форма ТЭ, обусловленная индивидуальными особенностями гистоархитектоники ткани слизистой полости матки, может никак не проявляться клинически вплоть до планирования беременности и возникновения репродуктивных неудач.

Анамнестические данные по превалированию первичного [40] или вторичного [41, 42] бесплодия у пациенток с ТЭ противоречивы. Наряду с трудностями в реализации детородной функции доминирующим клиническим проявлением может стать гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций вплоть до вторичной маточной формы аменореи [7, 30, 42].

Вторичная форма ТЭ помимо указанных признаков, сопровождая основное заболевание, как правило, имеет его симптомы, выраженность и вариабельность которых определяются первопричиной. Так, например, последствия воспалительного процесса могут выражаться наличием синдрома тазовых болей, а эстрогендефицитное состояние проявляется комплексом вазомоторных, урогенитальных, психологических симптомов, характерных для климактерического синдрома.

Диагностика ТЭ и маркеры рецептивности

Наиболее популярным, информативным, неинвазивным и доступным методом при ТЭ является ультразвуковая диагностика. На данный момент размер М-эхо 7 мм и менее, определяемый сонографически, большинство исследователей расценивают как предиктор имплантационных неудач при естественном зачатии и в циклах ВРТ [11, 14, 15].

На основе эхографических особенностей структуры эндометрия авторами [6] предложена следующая классификация: класс А (восприимчивый) характеризуется трехслойным типом эндометрия, который визуализирует-

ся как гипоезогенный эндометрий с четко выраженными гиперэзогенными участками и центральной эзогенной линией; класс В представляет собой изоэзогенный эндометрий с четкой центральной эзогенной линией; класс С (невосприимчивый) – однородный гиперэзогенный эндометрий. При помощи ультразвукового сканирования в динамике оцениваются увеличение толщины эндометрия, его трансформация из гипоезогенной полоски в трехслойный компактный вид в постовуляторном периоде. Полагают, что именно трехслойная структура эндометрия в «окно имплантации» ассоциирована с увеличением вероятности наступления беременности [23].

Помимо измерения толщины эндометрия ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выполнить доплерографию субэндометриального кровотока. По мнению некоторых специалистов [18], наиболее информативными сонографическими и доплерометрическими особенностями морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток изучаемой когорты в сравнении с фертильными женщинами ($p \leq 0,001$) следует считать: снижение его толщины (М-эхо $6,04 \pm 0,69$ против $9,56 \pm 0,81$), отсутствие трехслойной экоструктуры (35,1% против 100%), а также снижение маточного (средний пульсационный индекс в маточных артериях – соответственно $3,15 \pm 0,34$ против $2,46 \pm 0,13$) и субэндометриального кровотока (средний пульсационный индекс в спиральных артериях – $0,69 \pm 0,18$ против $0,49 \pm 0,01$). В других работах показано, что индекс васкуляризации, индекс кровотока и индекс васкуляризации-кровотока могут служить важными диагностическими маркерами рецептивности [43, 44].

С усовершенствованием аппаратов ультразвуковой диагностики появились новые параметры, позволяющие оценить рецептивность, в частности объем эндометрия и его перистальтику. В исследовании С. Zhang и соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что частота наступления клинической беременности оказалась выше среди пациенток, у которых в день переноса эмбрионов по данным доплерометрии регистрировался кровоток в поверхностном слое, объем эндометрия превышал 3 мл и наблюдалась перистальтическая активность по типу FC-волн (от дна к шейке матки) [45]. Полагают, что сниженная перистальтическая активность в день переноса эмбриона может являться фактором успешной имплантации [46]. Однако стоит отметить, что сведения об использовании объема эндометрия в качестве предиктора имплантации весьма противоречивы [47, 48] и нуждаются в дополнительной оценке.

В настоящее время толщина и эхо-структура эндометрия остаются наиболее изученными и востребованными параметрами для оценки его состоятельности [23]. Однако без морфологического подтверждения УЗИ пока не может быть всеобъемлющим и самодостаточным инструментом диагностики, а биопсия – инвазивное вмешательство, применение которого должно быть разумно ограничено [7, 24].

Тем не менее «золотым стандартом» диагностики внутриматочной патологии остается гистероскопическая визуализация полости матки в сочетании с гистологическим исследованием. К дополнительным методам оценки можно отнести иммуногистохимическое и молекулярное исследование маркеров рецептивности эндометрия в период имплантационного окна.

Диагностическую гистероскопию с биопсией у женщин с эндометриальной гипоплазией выполняют во II фазе менструального цикла [25]. Эндоскопически для ТЭ характерна бледная, тусклого белесоватого цвета слизистая, неравномерной толщины с преобладанием истонченного эндометрия, иногда с наличием внутриматочных синехий [6]. Для биопсии ткань эндометрия забирают пайпель-зондом, далее по необходимости выполняют бактериологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов. В морфологическом заключении описывают

равномерность распределения и стадии созревания желез эндометрия, характер плотности стромы, васкуляризацию, распределение и тонус сосудов стромы эндометрия, наличие пиноподий на поверхности эпителия желез [41]. По данным мировой литературы, иммуногистохимические и молекулярные маркеры рецептивности весьма широко изучают в аспекте их диагностической и прогностической ценности (в частности, интегрин, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста, селектин, матриксные металлопротеиназы, колониестимулирующий фактор, цитокины, рецепторы хорионического гонадотропина, лютеинизирующего гормона и др.) [3, 7, 49–51]. При этом, несмотря на их многолетнее изучение, «идеального маркера» восприимчивости эндометрия пока не найдено за неимением достоверной прогностической точности [3].

Современные подходы к лечебно-восстановительным воздействиям у женщин с эндометриальным бесплодием

С целью улучшения качества эндометрия в процессе подготовки к планируемой беременности учеными предложены различные способы, ряд из которых учитывает многофакторность этиопатогенеза его истончения. В числе предлагаемых методов – циклическая гормонотерапия, применение стволовых клеток (СК), колониестимулирующего фактора роста, плацентарных препаратов, цитокинов, сосудистых средств, витаминов и микроэлементов, микрохирургические методы (скретчинг), физиотерапия и др.

Традиционным подходом к лечению женщин с ТЭ в рамках прегравидарной подготовки является циклическая гормональная терапия [39]. Эстроген-гестагенная терапия проводится на протяжении 3–6 мес, причем из соображений безопасности отдается предпочтение трансдермальным формам эстрадиола [52].

В работе К.Г. Серебренниковой и соавт. (2017 г.) продемонстрировано, что прегравидарная подготовка пациенток с изначально ТЭ, которая включала в себя гормональную терапию в сочетании с приемом витаминов, увеличивает процент наступления беременности в 2 раза по сравнению с контрольной группой [40].

Для лечения ТЭ предложен тамоксифен, который в эндометрии проявляет себя как агонист эстрогенов. В одном из исследований по сравнению результатов гормональной терапии и тамоксифена последний оказался более эффективным. Однако сами исследователи сообщают, что на данный момент клиническая безопасность такой терапии пока не доказана [53].

Изучаются возможности применения гормона роста в лечении гипоплазии эндометрия, поскольку данный гормон выступает промоутером пролиферации и васкуляризации, а также регулирует механизмы экспрессии молекул адгезии, ассоциированные с имплантацией. Китайские исследователи сообщили, что на фоне применения гормона роста увеличилась частота имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%) [54]. Однако зарегистрированы отдаленные негативные последствия для здоровья женщин при использовании данного метода, в связи с чем требуется его дальнейшее изучение в аспекте потенциальных рисков и пользы.

Поскольку одной из причин формирования ТЭ является предрасполагающий хронический эндометрит, некоторые исследователи полагают, что возможность коррекции рецептивности эндометрия может быть реализована через этиотропное воздействие на инфекционный фактор [55, 56]. Наряду с этим, по мнению других авторов, несмотря на то, что остаточная воспалительная реакция в ткани ТЭ имеет место, патологические структурно-функциональные изменения, как правило, выявляются в отсутствие патогенных микроорганизмов в полости матки [7, 24, 49, 57, 58].

В последние годы опубликовано большое количество работ по изучению возможностей регенеративной медицины, в том числе в гинекологической практике. Для воздействия на ТЭ предлагаются различные подходы, в частности применение СК, инфузии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (Platelet-rich Plasma – PRP) и др. В терапии СК наиболее часто используют мезенхимальные СК (mesenchymal stem cells – MSC) и их разновидности (СК костного мозга, пуповины, плаценты, менструальной крови, ткани эндометрия, жировой ткани). Использование СК связано с их разноплановым механизмом действия, который на молекулярно-клеточном уровне включает в себя хоминг-эффект, способность к дифференцировке, митохондриальный перенос, выделение экзосом и др. MSC также обладают иммуномодулирующим эффектом. В опыте А. Tersoglio и соавт. продемонстрировано, что применение MSC ткани эндометрия (enMSCs) приводит к значительному увеличению толщины эндометрия ($5,24 \pm 1,24$ мм против $9,93 \pm 0,77$ мм), а также к нормализации иммуногистохимических, гистологических, цитометрических показателей [59]. При этом рисками применения СК являются вероятность развития иммунных реакций, гиперпластических процессов, дороговизна процедуры.

Патогенетическая обоснованность инфузии аутологичной PRP заключается в том, что тромбоциты содержат большое количество факторов роста, цитокинов, хемотрактантов, которые высвобождаются при их активации, оказывая стимулирующее действие на пролиферацию, рост и дифференцировку клеток. В исследованиях С.Н. Занько и соавт. (2019 г.) сделан вывод о том, что внутриматочная инфузия PRP способствует увеличению толщины эндометрия и частоты наступления беременности [60]. Эти результаты согласуются с зарубежными данными [61]. И.А. Аполихиной и З.Н. Эфендиевой в 2021 г. запатентован новый способ лечения ТЭ путем непосредственного введения в толщу эндометрия аутологичной PRP на глубину 2–3 мм в объеме 35–40 мл иглой «МИТ». По их мнению, такой подход позволяет избежать повторных инфузий, а также обеспечивает локальное и точечное воздействие¹.

В рамках регенеративной медицины также изучаются возможности аутологичной трансплантации экзогенно подготовленного эндометрия. В эксперименте R. Yokomizo и соавт. удалось культивировать эпителиальные клетки эндометрия на стромальных клетках эндометрия. По иммуногистохимическим маркерам такой эндометрий соответствовал интактному [62]. Безусловно, для внедрения в практику экзогенно синтезированного эндометрия необходимо больше исследований.

Если опираться на механизмы, лежащие в основе развития ТЭ, одним из компонентов комплексного лечения может стать цитокинотерапия [63]. А комбинация цитокинов с антимикробными пептидами, очевидно, позволит оказать более полное этиопатогенетическое воздействие на истонченный эндометрий в рамках прегравидарной подготовки [64, 65].

В зарубежных источниках отмечается эффективность лечения гипопластического эндометрия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [66–68]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вырабатываемый эндотелием, макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками, действует как фактор роста и цитокин. Он способствует децидуализации эндометрия и с помощью циклического медиатора аденозинмонофосфата за счет апокринного и паракринного действия индуцирует пролиферацию и дифференцировку эндометрия [68].

К медикаментозным методам коррекции эндометриальной дисфункции также можно отнести назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты, омега-3 жирных кислот, силденафила цитрата, L-аргинина, пентоксифиллина и витамина Е с целью улучшения кровоснабжения эндометрия и увеличения его толщины [69]. Однако в руководстве Канадского общества фертильности и андрологии от 2019 г. применение указанных средств для увеличения частоты наступления беременности не рекомендовано в связи с отсутствием крупных рандомизированных контролируемых исследований [9].

Д.М. Мирзаевой и соавт. (2022 г.) проведено исследование по изучению эффективности сочетанного применения гормональной терапии и курса орошения полости матки с помощью кавитированных растворов антисептика и цитопротектора цитохрома С в качестве прегравидарной подготовки. Для оценки результативности лечения помимо сонографического измерения толщины эндометрия и частоты наступления беременности проанализирован уровень α -2-микроглобулина фертильности, повышение которого может служить маркером предимплантационного периода. Итогом 3 курсов лечения стало достоверное повышение α -2-микроглобулина фертильности, а также статистически значимое увеличение толщины эндометрия по сравнению с группой получавших только гормональное лечение [70].

К хирургическим методам лечения относятся гистероскопический адгезиолизис синехий при синдроме Ашермана и «скретчинг» эндометрия. Последний предусматривает нанесение биопсийными щипцами продольных царапин (каждая длиной 20 и глубиной 2 мм) на обеих боковых и задней поверхностях матки, что позволяет индуцировать децидуализацию эндометрия, усиливая таким образом репаративные процессы [23]. Считается, что дозированное повреждение эндометрия до момента открытия «окна имплантации» способствует его децидуализации и готовит к имплантации. Однако результаты более поздних работ оказались не столь оптимистичны. В частности, М. Yavangi и соавт. в 2021 г. пришли к выводу, что эндометриальный скретчинг не повышает частоту имплантации и клинической беременности [71]. Авторы Кокрановского обзора S. Lensen и соавт. (2021 г.) подтвердили, что влияние скретчинга на живорождение и клиническую беременность у женщин, перенесших ЭКО, не выяснено, а потому рутинное использование данной манипуляции у пациенток перед ЭКО неоправданно [72].

Сочетание медикаментозного и физиотерапевтического воздействия обнадеживает относительно усиления лечебного эффекта. С.В. Хабаров (2019 г.) зарегистрировал методику лечения ТЭ, которая заключается в проведении 2–3 циклов ультразвукового лечения с использованием раствора хлорида натрия или хлоргексидина или Диоксида в комплексе с внутривенным введением гидролизата плаценты человека 2 раза в неделю в течение 5 нед. Автор сообщил, что эффективность такой методики составляет более 75%². М.Г. Шнейдерман и соавт. предложен метод прегравидарной подготовки в виде трехкратного орошения эндометрия газовой смесью (CO_2 и N_2). По результатам исследования это привело к статистически значимому увеличению толщины эндометрия ($9,18 \pm 1,23$ мм против $5,98 \pm 0,66$ мм). Данный результат исследователи объясняют тем, что углекислый газ обладает сосудорасширяющим эффектом, повышает скорость экстракции кислорода тканями, усиливает репарацию, в то время как азот, входящий в состав белковых молекул, обеспечивает нормальный уровень жизненно важных процессов в клетках и тканях [8].

¹Патент РФ 2748490. Способ лечения «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста при помощи аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. И.А. Аполихина, З.Н. Эфендиева. Заявл. 01.02.2020. Оpubл. 26.05.2021.

²Патент РФ 2709229. Способ лечения тонкого эндометрия. С.В. Хабаров. Заявл. 05.08.2019. Оpubл. 17.12.2019.

Авторы систематического обзора [73], оценившие результаты разных методов лечения гипоплазии эндометрия в 2019 г., заявили, что в настоящее время отсутствуют веские основания отдавать предпочтение какому-то одному терапевтическому подходу перед любым другим при лечении пациенток изучаемой когорты. В связи с этим идет поиск разумных и обоснованных сочетаний различных методов воздействия на ТЭ. В частности, Е.В. Лагутиной (2022 г.) показано, что комплекс лечения, включающий циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, более эффективен в сравнении с циклической гормонотерапией в преодолении неудач имплантации у инфертильных пациенток [18]. Однако и в данном случае частота наступления беременности остается относительно невысокой.

Заключение

Таким образом, эндометрий играет ключевую роль в реализации репродуктивной функции, а оценка его состояния и коррекция нарушений – неотъемлемая часть оказания медицинской помощи в сфере репродуктивного здоровья. Однако в диагностике эндометриального бесплодия и в его преодолении существует еще много нерешенных проблем. Несмотря на годы изучения невосприимчивого эндометрия, предлагаемые лечебно-диагностические подходы по-прежнему не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм менеджмента пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью. Восстановление структуры и функции слизистой полости матки может повысить шансы на преодоление бесплодия и улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе [49], ассоциированными с эндометриальной дисфункцией.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2016;94(1):10-5 [Ermolenko KS, Radzinsky VE, Rapoport SI. The current state of the problem of the implementation of the fertile function of women of late reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(1):10-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.2.21-26
- Женское бесплодие. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1. Ссылка активна на 26.06.2024 [Female infertility. Clinical guidelines. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1. Accessed: 26.06.2024 (in Russian)].
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-23. DOI:10.1093/humupd/dmy044
- Du J, Lu H, Yu X, et al. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(12):e19111. DOI:10.1097/MD.0000000000001911
- Bu Z, Yang X, Song L, et al. The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):99. DOI:10.1186/s12958-019-0545-0
- Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С. и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13-9 [Orazov MR, Krasnopol'skaya KV, Silant'yeva ES, et al. «Problematic» endometrium as a factor of infertility: the search for ways to overcome it continues. *Trudnyy patient*. 2020;18(8-9):13-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10054
- Мотовилова Т.М. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново, 2022 [Motovilova TM. Etiopatogeneticheskie aspekty khronicheskogo endometrita i "tonkogo endometriia". Differentsirovannyye podkhody k diagnostike, lecheniu i reabilitatsii u zhenshchin s narusheniyami fertill'nosti: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Ivanovo, 2022 (in Russian)].
- Шнейдерман М.Г., Левков Л.А., Калинина Е.А., и др. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению. *Акушерство и гинекология*. 2015;15:1-7 [Shneyderman MG, Levkov LA, Kalinina EA, et al. A new procedure for pregravid preparation of the thin endometrium is an alternative to hormonal treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;15:1-7 (in Russian)].
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49-62. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.02.013
- Zhang T, Li Z, Ren X, et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(4):e9689. DOI:10.1097/MD.00000000000009689
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1883-8. DOI:10.1093/humrep/dey281
- Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., и др. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:65-73 [Marinkin IO, Trunchenko NV, Volchek AV, et al. Inflammatory markers in the normal and thin endometrium in chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;2:65-73 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.2.65-73
- Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1):86-9 [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Thin endometrium as a cause of reproductive losses and unsuccessful IVF attempts (literature review). *Mediko-sotsialnye problemy semii*. 2020;25(1):86-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.65
- Du J, Lu H, Yu X, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18848. DOI:10.1097/MD.00000000000018848
- Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuijian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239120. DOI:10.1371/journal.pone.0239120
- Greenewald ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(7):808-15. DOI:10.1111/aogs.13349
- Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, et al. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(2):hoab011. DOI:10.1093/hropen/hoab011
- Лагутина Е.В. Эффективность преодоления бесплодия маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, с использованием физических методов лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022 [Lagutina EV. Effektivnost' preodoleniya besplodiia matochnogo geneza, obuslovlennogo gipoplaziiie endometriia, s ispol'zovaniem fizicheskikh metodov lechenia: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2022 (in Russian)].
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):93-100 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The effect of "scattered puzzles": implantation disorders in chronic endometritis. *Ginekologiya*. 2020;22(6):93-100 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200493
- Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(1):3-8. DOI:10.4103/0974-1208.178632
- Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;15:1001-4 [Makarenko TA, Nikiforova DE. Modern opportunities in treatment of Asherman syndrome. *RMJ. Mat i ditya*. 2016;15:1001-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.5.20-28
- Azumaguchi A, Henmi H, Ohnishi H, et al. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(3):523-9. DOI:10.1111/jog.13254

23. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Secrets of reproductive failures: «thin» endometrium. *Reproduktivnaia meditsina*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
24. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Зиновьева О.С., и др. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции. *Медицинский альманах*. 2017;6(51):80-3 [Motovilova TM, Kachalina TS, Zinovieva OS, et al. The role of endometriopathy in the issue of reproductive failures and variants of its correction. *Meditsinskii almanakh*. 2017;6(51):80-3 (in Russian)].
25. Тolibова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. Морфологическая оценка гипопластического (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):39-48 [Tolibova GH, Tral TG, Kogan IYu. Morphological evaluation of the hypoplastic endometrium in women with ineffective art protocol. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2020;69(5):39-48 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD69539-48
26. Плясунова М.П. Восстановление морфофункционального состояния эндометрия после повторных неразвивающихся беременностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018; с. 5-10 [Pliasonova MP. Vosstanovlenie morfofunktsionalnogo sostoiianiia endometriia posle povtornykh nerazvivaiushchikhsia beremennostei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018; p. 5-10 (in Russian)].
27. Alfer J, Happel L, Dittrich R, et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(7):756-64. DOI:10.1055/s-0043-111899
28. Занозин А.С., Демура Т.А., Колосовский Д.Ю., и др. Нарушение рецептивности эндометрия при первичном бесплодии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и наследственной тромбофилией. *Архив патологии*. 2016;78(6):23-9 [Zanozin AS, Demura TA, Kolosovskiy DYU, et al. Impaired endometrial receptivity in primary infertility in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia. *Arkhiv Patologii*. 2016;78(6):23-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/201678623-29
29. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;5:69-74 [Radzinsky VE, Petrov YuA, Polina ML. Chronic endometritis: current aspects. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2017;5:69-74 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74
30. Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федорова А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Krasnopol'skaya KV, Ershova IYu, Fedorova AA. Tonkii endometrii. Lecheniie besplodiia u zhenshchin s gipoplaziei endometriia. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
31. Lv H, Zhao G, Jiang P, et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(8):e2115912119. DOI:10.1073/pnas.2115912119
32. Lei L, Lv Q, Jin Y, et al. Angiogenic Microspheres for the Treatment of a Thin Endometrium. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(10):4914-20. DOI:10.1021/acsbomaterials.1c00615
33. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., и др. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):38-43 [Chistyakova GN, Grishkina AA, Remizova II, et al. Immunohistochemical and morphometric analysis of thin endometrium. *Problemy reproduksii*. 2021;27(5):38-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20212705138
34. Matsuo M, Hirota Y, Fukui Y, et al. Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor. *Endocrinology*. 2020;161(2):bqz005. DOI:10.1210/endo/bqz005
35. Guo X, Yi H, Li TC, et al. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):253. DOI:10.3390/biom11020253
36. Xu L, Fan Y, Wang J, Shi R. Dysfunctional intercellular communication and metabolic signaling pathways in thin endometrium. *Front Physiol*. 2022;13:1050690. DOI:10.3389/fphys.2022.1050690
37. Rehman R, Ashraf M, Jasmine A, et al. Cytokines and endometrial receptivity after intracytoplasmic sperm injection – A cohort study at Islamabad. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(6):862-6.
38. Илизарова Н.А., Дзамуков Р.А., Сабирова В.Л., и др. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский альманах*. 2017;6:72-4 [Ilizarova NA, Dзамukov RA, Sabirova VL, et al. Complex investigation and treatment of endometrial pathology in patients with repeated IVF failures. *Meditsinskii Almanakh*. 2017;6:72-4 (in Russian)].
39. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. М.: StatusPraesens, 2024 [Pregavidarnaia podgotovka. Klinicheskii protokol Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS). Versiia 3.1. Moscow: StatusPraesens, 2024 (in Russian)].
40. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.Л., Ванке Е.С., и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2017;(3):139-46 [Serebrennikova KG, Kuznetsova EP, Vanke ES, et al. Pregavid preparation in patients with the thin endometrium in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(3):139-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2017.3.139-46
41. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., и др. Новые аспекты диагностики рецептивной функции эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(6):73-82 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Chistyakova GN, et al. New aspects of the diagnosis of endometrial receptivity in patients with reproductive failure. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(6):73-82 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20181806173
42. Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014 [Volkova EYu. Pregavidarnaia podgotovka zhenshchin s narusheniem reproduktivnoi funktsii i «tonkim» endometriem: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
43. Wang J, Xia F, Zhou Y, et al. Association Between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J Ultrasound Med*. 2018;37(1):149-63. DOI:10.1002/jum.14319
44. Koo HS, Park CW, Cha SH, Yang KM. Serial Evaluation of Endometrial Blood Flow for Prediction of Pregnancy Outcomes in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation and In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *J Ultrasound Med*. 2018;37(4):851-7. DOI:10.1002/jum.14418
45. Zhang CH, Chen C, Wang JR, et al. An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907874. DOI:10.3389/fendo.2022.907874
46. Chung CH, Wong AW, Chan CP, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):240-7. DOI:10.1016/j.rbmo.2016.12.011
47. Maged AM, Kamel AM, Abu-Hamila F, et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in-vitro fertilization success. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(11):949-54. DOI:10.1080/09513590.2019.1604660
48. Boza A, Oznur DA, Mehmet C, et al. Endometrial volume measured on the day of embryo transfer is not associated with live birth rates in IVF: A prospective study and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;101767. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.101767
49. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему. *Фарматека*. 2018;6(359):15-22 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB. «Thin» endometrium – modern view of the problem. *Farmateka*. 2018;6(359):15-22 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2018.6.15-22
50. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Orazov MR, Radzinskii VE, Lokshin VN. Besplodnyi brak. Versii i kontraversii. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
51. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н. Программа диагностики нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. *Уральский медицинский журнал*. 2017;153(9):119-27 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Chistyakova GN. Diagnostics program of endometrial receptivity disorders in patients with reproductive failures. *Uralskiy Meditsinskii Zhurnal*. 2017;153(9):119-27 (in Russian)].
52. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). М.: StatusPraesens, 2015 [Nerazvivaiushchaisia beremennost. Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny). Moscow: StatusPraesens, 2015 (in Russian)].
53. Ji M, Fu X, Huang D, et al. Effect of tamoxifen in patients with thin endometrium who underwent frozen-thawed embryo transfer cycles: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195181. DOI:10.3389/fendo.2023.1195181
54. Cui N, Li AM, Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):27-35. DOI:10.1007/s40618-018-0877-1
55. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Мудров В.А. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. *Фарматека*. 2022;29(6):86-95 [Dikke GB, Sukhanov AA, Kukarskaya II, Mudrov VA. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis. *Farmateka*. 2022;29(6):86-95 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.6.86-95
56. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р., и др. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):5-12 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Nugumanova OR, et al. Correction of angiogenesis disorders in patients with chronic endometritis: a pilot study. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(5):5-12 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-5-12
57. Ордянец И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019 [Ordyanets IM, Kogan EA. Puti preodoleniia privychnogo nevynashivaniia. Sanogenez endometriia v profilaktike retsivida vykidysha: vozmozhnosti sistemoi enzimoterapii. Informatsionnyi biulleten. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
58. Вартамян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Девятов И.М. Фармакотерапия «тонкого» эндометрия в программах переноса размороженных эмбрионов. *Проблемы репродукции*.

- 2021;27(6):97-106 [Vartanyan EV, Devyatova EA, Tsaturova KA, Deviatov IM. Pharmacological options for "thin lining" in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Problemy reprodukcii*. 2021;27(6):97-106 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20212706197
59. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(2):118-27. DOI:10.5935/1518-0557.20190061
60. Занько С.Н., Занько Ю.В., Лысенко О.В., и др. Метод внутриматочной инфузии обогащенной тромбоцитами плазмы при синдроме «тонкого» эндометрия (Предварительные результаты). *Охрана материнства и детства*. 2019;2(34):62-5 [Zanko SN, Zanko YuV, Lysenko OV, et al. The method of intrauterine platelet-rich plasma infusion in the syndrome of "thin" endometrium (preliminary results). *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2019;2(34):62-5 (in Russian)].
61. Wang X, Liu L, Mou S, et al. Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium. *J Cell Biochem*. 2019;120(5):7403-11. DOI:10.1002/jcb.28014
62. Yokomizo R, Fujiki Y, Kishigami H, et al. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):130. DOI:10.1186/s13287-021-02188-x
63. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):46-50 [Lysenko OV, Rozhdectvenskaya TA. The problem of "thin" endometrium in reproductive medicine: experience of application of recombinant Interleukin-2 to prepare patients to assisted reproductive technologies programs. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei*. 2017;66(4):46-50 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD66446-50
64. 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 [Tapil'skaya NI, Tolibova GK, Savicheva AM, et al. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;2:91-100 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.2.91-100
65. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А., и др. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):7-12 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA, et al. The effectiveness of chronic endometritis treatment in women with a history of implantation failures. *Tрудnyi Patsient*. 2020;18(8-9):7-12 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10053
66. Song L, Zhang Q, Zhu S, Shan X. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Combined With Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation in Treatment of Unresponsive Thin Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles. *Front Reprod Health*. 2021;3:647336. DOI:10.3389/frph.2021.647336
67. Xie Y, Zhang T, Tian Z, et al. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(2). DOI:10.1111/aji.12701
68. Miralaei S, Ashrafi M, Arabipour A, et al. The incidence rate of unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer cycles: A case-series of therapy with granulocyte colony stimulating factor. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(12):923-8. DOI:10.18502/ijrm.v17i12.5797
69. Эфендиева З.Н., Маковская Д.С., Аполихина И.А. Эффективные методы лечения «тонкого» эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. *Фарматека*. 2023;30(4-5):145-9 [Efendieva ZN, Makovskaya DS, Apolikhina IA. Effective methods of treatment of "Thin" endometrium in patients of reproductive age. *Farmateka*. 2023;30(4-5):145-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2023.4-5.145-149
70. Мирзаева Д.М., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х., и др. Оптимизация ведения женщин с «тонким» эндометрием и репродуктивными неудачами при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):63-71 [Mirzaeva DM, Abusueva ZA, Hashaeva TH, et al. Optimization of management of women with hypoplastic endometrium in preparation for IVF with reproductive failures. *Problemy reprodukcii*. 2022;28(6):63-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222806163
71. Yavangi M, Varmaghani N, Pirdehghan A, et al. Comparison of pregnancy outcome in intrauterine insemination-candidate women with and without endometrial scratch injury: An RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(5):457-64. DOI:10.18502/ijrm.v19i5.9255
72. Lensen SF, Armstrong S, Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD009517. DOI:10.1002/14651858.CD009517.pub4
73. Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2217-31. DOI:10.1007/s10815-019-01576-w

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCOR.RU

Состояние реологических свойств крови у курящих беременных женщин с хроническим неспецифическим воспалением бронхов

А.В. Дзюбайло[✉], В.С. Лотков

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние курения на реологию крови курящих беременных женщин с хроническим неспецифическим воспалением бронхов.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 107 курящих беременных пациенток и 136 некурящих беременных, наблюдавшихся в поликлинике. Группу контроля составили 42 некурящие женщины, не имеющие хронических заболеваний. Пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям по лечению хронической обструктивной болезни легких. Исследованы скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания, показатели реологии крови. Достоверность результатов оценивалась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка Гауссовскому (нормальному) закону распределения. Для определения того, существует ли статистически значимое различие между средними значениями трех или более независимых групп, применялся однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Опровергнув нулевую гипотезу об отсутствии влияния курения на гемоглобин, с помощью метода t-критерия Стьюдента для зависимых выборок установлена средняя прямая и достаточно тесная корреляционная взаимосвязь курения с изменением показателей крови.

Заключение. Чем дольше продолжался период употребления табака, тем больше возникала вероятность развития изменений вязкостных качеств крови, что, несомненно, отражалось на состоянии пациенток и плода.

Ключевые слова: беременность, курение, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Состояние реологических свойств крови у курящих беременных женщин с хроническим неспецифическим воспалением бронхов. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):411–414. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202846

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The state of rheological properties of blood in pregnant smokers with chronic nonspecific bronchial inflammation

Anna V. Dzyubailo[✉], Viacheslav S. Lotkov

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effect of smoking on the blood rheology of pregnant smokers with chronic nonspecific bronchial inflammation.

Materials and methods. The prospective study included 107 pregnant smoking patients and 136 non-smoking pregnant women who were observed in a polyclinic. The control group consisted of 42 non-smoking women without chronic diseases. The patients were examined according to the clinical guidelines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The speed and volume indicators of the function of external respiration, indicators of blood rheology were studied. The reliability of the results was assessed using the methods of parametric and nonparametric statistics. Before applying all statistical research methods, it was checked whether the sample obeys the Gaussian (normal) distribution law. A single-factor analysis of variance was used to determine whether there was a statistically significant difference between the averages of three or more independent groups.

Results. Having refuted the null hypothesis about the absence of the effect of smoking on hemoglobin, using the Student's t-test method for dependent samples, it was established.

Conclusion. The longer the period of tobacco use lasted, the more likely it was to develop changes in the viscosity qualities of blood, which undoubtedly affected the condition of patients and the fetus.

Keywords: pregnancy, smoking, chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Dzyubailo AV, Lotkov VS. The state of rheological properties of blood in pregnant smokers with chronic nonspecific bronchial inflammation. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):411–414. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202846

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой хроническое медленно прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся периодическими обострениями, вызванными воздействием различных факторов экологической агрессии. На сегодняшний день заболеваемость ХОБЛ не имеет тенденции

к снижению [1–3]. Хроническое неинфекционное воспаление, возникающее в бронхиальном дереве, нарушает целостность эпителиального слоя и обуславливает запуск бронхообструктивных реакций [4, 5]. Изменения, которые происходят в бронхах при длительном воздействии аэрополлютантов, непосредственно табака, приводят и к изменениям в микроциркуляторном русле легких и брон-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Дзюбайло Анна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru

Лотков Вячеслав Семенович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деят. науки РФ, проф. В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ

[✉] Anna V. Dzyubailo – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6908-4829

Viacheslav S. Lotkov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-3995-6988

хов [6]. Данные нарушения проявляются достаточно рано и участвуют в поддержании воспалительных реакций и развитии газотранспортных изменений. Необходимо отметить, что при возникновении гипоксии в костном мозге наблюдается усиление эритропоэза вследствие усиленной выработки эритропоэтина почками, развитие полицитемии с ростом уровня гематокрита [7, 8].

Микроциркуляторные нарушения в малом круге кровообращения связаны в большей степени с длительным воспалительным процессом, но также не меньше вызваны уменьшением объема плазмы крови и снижением ее вязкостных характеристик [9]. В то же время при заболеваниях легких часто отмечают гиперагрегацию форменных элементов крови и, как следствие, – нарушение микроциркуляции [10–15], тромбообразование, повышение легочно-артериального сопротивления. Снижение текучести крови является независимым фактором риска развития многих заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца. Сочетание обструктивных вентиляционных нарушений, артериальной легочной гипертензии и повышения вязкости крови приводит к недостаточности систоло-диастолической функции обоих отделов сердца. По данным крупных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых состояний у пациентов с ХОБЛ увеличен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% всех случаев смерти [16–19]. Большой интерес представляет комплексная оценка параметров гемореологии [20]. Повышение вязкости крови при ХОБЛ приводит к снижению скорости доставки кислорода в ткани, что ухудшает течение самого заболевания. Вместе с тем нарушение текучести крови при ХОБЛ является одним из механизмов связи ХОБЛ и сердечно-сосудистых состояний вместе с курением, системным воспалением, снижением показателей функции внешнего дыхания.

Кроме того, в исследованиях Л.Е. Муравлевой и соавт. зафиксировано изменение формы эритроцитов крови больных ХОБЛ, а также появление каплевидных, мишеневидных и других дегенеративных форм [21]. Изменение функционального состояния эритроцитов может привести к уменьшению деформируемости, стремлению к агрегации, что ухудшает гемодинамические расстройства, приводит к нарушениям кислород-транспортной функции крови, способствуя росту гипоксии [21].

Материалы и методы

Работа выполнена в ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №8» на базе поликлиники. В исследование вошли 107 курящих беременных женщин с различным стажем курения и 136 некурящих беременных пациенток. Группу контроля составили 42 некурящие здоровые женщины. Всем пациентам исходно до момента рандомизации выполнены оценка демографических данных: возраста, массы тела, роста, индекса массы тела, стажа курения, количества выкуриваемых сигарет, а также спирометрия и исследование реологии крови. Диагноз ХОБЛ поставлен на основании клинических рекомендаций Российского респираторного общества. Степень тяжести ХОБЛ определялась согласно классификации степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду). Достоверность результатов оценивалась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка Гауссовскому (нормальному) закону распределения. Для определения того, существует ли статистически значимое различие между средними значениями трех или более независимых групп, применялся однофакторный дисперсионный анализ. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010.

Рис. 1. Распределение результатов гемоглобина крови: 0 – некурящие, 1 – курящие (различия с группой контроля).

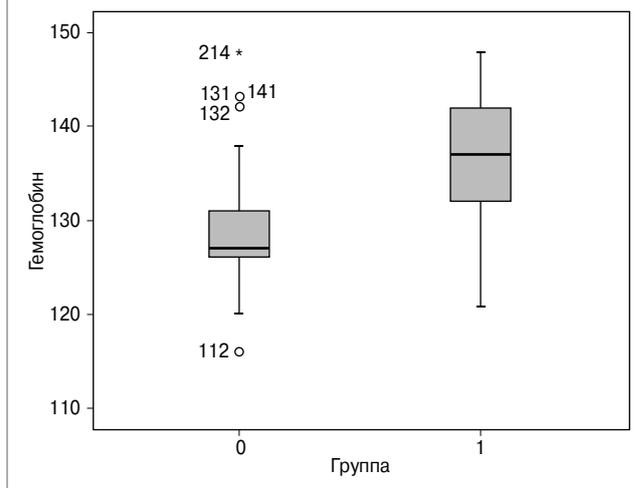


Таблица 1. Критерий Краскела–Уоллиса для гемоглобина

Группа	n	Средний ранг
Некурящие	136	88,92
Курящие	107	164,05
<i>Статистические критерии</i>		
Хи-квадрат	69,642	
Степени свободы	1	
p-значение	0,000	

От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Проверяя нулевую гипотезу о том, что курение не влияет на показатель гемоглобина крови у курильщиц, установлено следующее. В ходе обследования курящих беременных пациенток (1-я группа) выявлены изменения крови в сравнении с некурящими беременными (0-я группа). При проведении анализа изменения показателей гемоглобина в группах курящих и некурящих беременных женщин установлена статистически значимая разница ($p \leq 0,05$) между группами (рис. 1).

В 0-й группе с отсутствием курения как рассматриваемого нами фактора, влияющего на изменение показателя гемоглобина, выделяются номера наблюдений 112, 131, 132, 141, 214 (амбулаторные карты пациенток). Показатели гемоглобина данных пациенток изменены в меньшую или большую сторону от медианы. Данные изменения могли быть обусловлены другими факторами, которые не затронуты в данном исследовании, так как проводилось изучение влияния только курения как фактора риска изменения показателей крови.

Так как закон распределения не для оценки взаимосвязи курения и показателей крови, воспользуемся непараметрическим критерием Краскела–Уоллиса.

Поскольку p -значение меньше 0,05, мы можем отвергнуть нулевую гипотезу о том, что курение не влияет на гемоглобин крови. У нас есть достаточные основания, чтобы сказать, что существует статистически значимая разница между гемоглобином крови в группах курящих и некурящих беременных женщин (табл. 1).

Опровергнув нулевую гипотезу об отсутствии влияния курения на гемоглобин, с помощью метода t -критерия Стьюдента для зависимых выборок мы установили сред-

Таблица 2. Взаимосвязь курения и показателей крови

Переменные	Наблюдения	R	t-критерий	p-уровень
Гемоглобин	107	0,49	7,64	<0,001
Гематокрит	107	0,34	6,12	<0,001
Цветной показатель	107	0,24	2,38	0,018
Эритроциты	107	0,64	6,99	<0,001
Тромбоциты	107	0,38	6,16	0,007
Время свертываемости крови по Сухареву	107	0,65	6,54	<0,001
Протромбиновый индекс	107	0,54	5,21	0,011
Фибриноген	107	0,21	2,11	0,023

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей крови в группе курящих и некурящих женщин, M (SD)

Показатель	У курящих (n=107)	У некурящих (n=136)	p-значение
Гемоглобин	138,2 (1,21)	123,4 (1,11)	0,005
Гематокрит	41,3 (0,29)	36,1 (0,35)	0,052
Цветной показатель	0,99 (2,32)	0,85 (1,98)	0,050
Эритроциты	4,3 (0,33)	3,9 (0,27)	0,051
Тромбоциты	313,2 (4,36)	265,2 (5,33)	0,004
Время свертываемости крови по Сухареву	4,9 (0,56)	3,6 (0,48)	0,045
Протромбиновый индекс	94,2 (6,25)	78,9 (4,87)	0,002
Фибриноген	3,8 (0,54)	3,1 (0,41)	0,005

ную прямую и достаточно тесную корреляционную взаимосвязь курения с изменением других показателей крови (табл. 2). Чем дольше продолжался период употребления табака, тем больше возникала вероятность развития изменений реологии крови.

В ходе исследования установлено, что у 107 курильщиц увеличено количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, концентрация тромбоцитов и время свертываемости крови по Сухареву в сравнении с некурящими женщинами (табл. 3). Данная разница статистически значима.

Заключение

Обобщая изложенное, можно сделать вывод о неблагоприятном влиянии курения на вязкостные показатели крови беременных женщин. Данный фактор приводит к серьезным полиорганным нарушениям, проблемам с вынашиванием беременности и развитием хронической патологии у потомства на более ранних этапах развития, что неоднократно ранее установлено [22–25]. У курящих женщин возрастает вероятность аномалии течения беременности, ее осложнений, осложнений родов и рождения ребенка с наличием патологии, что подтверждено в исследованиях О.А. Чурсиной и соавт. [26]. Именно на амбулаторном этапе работа с факторами риска, а именно курением, способна уменьшить риски развития осложнений в период беременности, а также замедлить формирование и развитие ХОБЛ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ (протокол №1 от 01.10.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Samara State Medical University (Protocol №1 dated 01.10.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

- Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:93-9.
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2002;51:1-16.
- Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet.* 2004;364:613-20.
- Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27:188-207.
- Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56:515-48.
- Амосов В.И., Золотницкая В.П., Лукина О.В., и др. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2005;(3):41-5 [Amosov VI, Zolotnitskaya VP, Lukina OV, et al. Mikrotsirkulyatornye disfunktsii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2005;(3):41-5 (in Russian)].
- Кириллов М.М., Присяжнюк И.В., Шаповалова Т.Г., и др. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз. *Пульмонология.* 2002;12(2):17-22 [Kirillov MM, Prisyazhniuk IV, Shapovalova TG, et al. An impact of various medications of bronchial asthma to microcirculation and haemostasis. *Pulmonologiya.* 2002;(2):17-22 (in Russian)].
- Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином, 2000 [Chuchalin AG. *Khronicheskie obstruktivnye bolezni legkikh.* Moscow: Binom, 2000 (in Russian)].
- Александров О.В. Вопросы классификации и лечения хронического легочного сердца. *Российский медицинский журнал.* 1998;(6):60-2 [Aleksandrov OV. Voprosy klassifikatsii i lecheniya khronicheskogo legochnogo serdtsa. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 1998;(6):60-2 (in Russian)].
- Гуменюк Н.И., Ломтева Н.А. Реологические свойства крови у больных с хроническим легочным сердцем. *Український пульмонологічний журнал.* 2004;(4):60-1 [Gumenyuk NI, Lomtseva NA. Reologicheskie svoystva krovi u bol'nykh s khronicheskim legochnym serdtsem. *Ukrainskii Pul'monologichnii Zhurnal.* 2004;(4):60-1 (in Russian)].
- Бурдули Н.М., Аксенова И.З. Нарушение агрегации тромбоцитов при хроническом обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции. *Клиническая медицина.* 2004;82(8):34-7 [Burduli NM, Aksenova IZ. Platelet aggregatory impairments in chronic obstructive bronchitis and a role of laser therapy in their correction. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2004;82(8):34-7 (in Russian)].
- Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце. Киев, 1997 [Gavrisiuk VK, Iachnik AI. *Khronicheskoe legochnoe serdtse.* Kiev, 1997 (in Russian)].
- Гуменюк Н.И., Лишневская В.Ю. Влияние реосорблякта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом.

- Український пульмонологічний журнал. 2003;(3):38-40 [Gumeniuk NI, Lishnevskaia Vlu. Vliianie reosorbilakta na reologicheskie svoystva krovi u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa i khronicheskim obstruktivnym bronkhitom. *Ukrainskii Pulmonologichnii Zhurnal*. 2003;(3):38-40 (in Russian)].
14. Ковальчук Т.А., Шохова М.А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией. *Український пульмонологічний журнал*. 2003;(2):204-8 [Koval'chuk TA, Shokhova MA. Effektivnost' primeneniia antagonistov retseptorov angiotenzina II u patsientov s professional'nym bronkhitom i sopushtvuiushchei arterial'noi hipertenziei. *Ukrainskii Pulmonologichnii Zhurnal*. 2003;(2):204-8 (in Russian)].
15. Синяченко О.В., Гольденберг Ю.М., Костина В.Н. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании. *Кровообіг та гемостаз*. 2006;(3):54-7 [Sinyachenko OV, Gol'denberg YuM, Kostina VN. Narusheniia svoistv krovi pri khronicheskomy bronkhite, hipertnicheskoi bolezni i ikh sochetanii. *Krovoobig ta gemostaz*. 2006;(3):54-7 (in Russian)].
16. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol*. 1991;133:795-800.
17. Jousilahti P, Vartiainen E, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996;348(9027):567-72.
18. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo, Sweden. *Circulation*. 2001;103:3086-91.
19. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640-6.
20. Егорова М.М., Овчинникова О.А., Петроченко Е.П., и др. Реологические параметры крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011;3:61-7 [Egorova MM, Ovchinnikova OA, Petrochenko EP, et al. Characteristics of blood rheological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Clinician*. 2011;3:61-7 (in Russian)].
21. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., и др. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;5:167-73 [Muravleva LE, Molotov-Luchanskiy VB, Bakirova RE, et al. Characteristics of erythrocytes at chronic obstructive pulmonary disease. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2014;5:167-73 (in Russian)].
22. Дзюбайло А.В. Влияние курения на реологические свойства крови у женщин фертильного возраста. *Управление качеством медицинской помощи*. 2014;2:97-100 [Dzyubaylo AV. Influence of smoking on rheological properties of blood in women of fertile age. *Upravlenie Kachestvom Meditsinskoi Pomoshchi*. 2014;2:97-100 (in Russian)].
23. Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Изменения реологических свойств крови у курящих женщин фертильного возраста. *Санитарный врач*. 2020;3:63-7 [Dzyubaylo AV, Lotkov VS. Changes in rheological properties of blood in smoking women of fertile age. *Sanitary Doctor*. 2020;3:63-7 (in Russian)].
24. Ройтман Е.В., Раскуражев А.А., Лагода О.В., и др. Эндотелиальная дисфункция, агрегация тромбоцитов и реологические свойства крови у курильщиков. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;2:13-22 [Roitman EV, Raskurazhev AA, Lagoda OV, et al. Endothelial dysfunction, platelet aggregation and blood rheological properties in tobacco smokers. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2022;2:13-22 (in Russian)].
25. Стрюк Р.И., Локшина Э.Э., Крикунова О.В., и др. Влияние табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных Берег. *Лечебное дело*. 2022;2:79-84 [Stryuk RI, Lokshina EE, Krikunova OV, et al. The effect of tobacco smoking on pregnancy and perinatal outcomes: the analysis of results of pregnant women BEREГ register. *Lechebnoe Delo*. 2022;2:79-84 (in Russian)].
26. Чурсина О.А., Константинова О.Д., Сенникова Ж.В., и др. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности и родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(4):47-52 [Chursina OA, Konstantinova OD, Sennikova ZhV, et al. Effects of active and passive smoking on pregnancy and childbirth. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(4):47-52 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сексуальная функция у женщин с бесплодием неясного генеза: особенности и влияние на репродуктивное здоровье

Е.В. Кудрявцева^{✉1}, Д.А. Березина¹, С.Е. Шай¹, Ю.В. Яковлева¹, В.В. Ковалев²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГАУДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема бесплодия, в том числе бесплодия неясного генеза (БНГ), не теряет своей актуальности. Известно, что бесплодные женщины предрасположены к эмоциональным расстройствам. Подобные психологические изменения могут способствовать развитию сексуальной дисфункции.

Цель. Изучить особенности сексуальной функции у женщин с БНГ.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование сексуальной функции у 60 женщин с БНГ в возрасте 20–40 лет (1-я группа). Вторую группу составили 75 фертильных женщин, имеющих хотя бы одного живого здорового ребенка и не имеющих бесплодия в анамнезе. В 3-ю группу вошли 75 здоровых нерожавших женщин, не планирующих деторождение и не имеющих диагноза «бесплодие». Для оценки сексуальной функции использовали опросник «Индекс женской сексуальной функции». Оценивались показатели: «Желание», «Возбуждение», «Любрикация», «Оргазм», «Удовлетворенность», «Боль», а также итоговый балл.

Результаты. Самые низкие показатели оказались во 2-й группе. В этой группе получены статистически значимые различия с 1 и 3-й группами по параметрам «Влечение», «Возбуждение», «Любрикация», «Удовлетворение», «Оргазм». В 1-й группе существенно выше, чем во 2 и 3-й, оказался итоговый балл – соответственно 30,2 (26,3–31,7), 26,6 (23,7–28,8) и 28,3 (27,5–29,9); $p < 0,001$. Наибольшая доля женщин с нарушением сексуальной функции (по опроснику «Индекс женской сексуальной функции» $< 26,55$ балла) выявлена во 2-й группе – 37 (49,33%). В 1 и 3-й группах число женщин с сексуальной дисфункцией оказалось соответственно 13 (21,66%) и 9 (12%) (различия между 1 и 3-й группами не значимы).

Заключение. Качество сексуальной функции не связано с нарушением репродукции. Наименьшие показатели отмечены во 2-й группе. Вероятно, это связано с психологическими аспектами и анатомическими изменениями тазового дна после родов. Многие женщины вне зависимости от наличия детей нуждаются в лечебной и профилактической сексологической помощи. В случае наличия сексуальных дисфункций, которые нарушают качество жизни женщины, квалифицированная сексологическая и психологическая помощь должны быть оказаны независимо от ее фертильности.

Ключевые слова: бесплодие неясного генеза, сексуальная дисфункция, фертильность, аноргазмия, любрикация

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Березина Д.А., Шай С.Е., Яковлева Ю.В., Ковалев В.В. Сексуальная функция у женщин с бесплодием неясного генеза: особенности и влияние на репродуктивное здоровье. Consilium Medicum. 2024;26(7):415–419. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202933

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Sexual function in women with unexplained infertility

Elena V. Kudryavtseva^{✉1}, Dinara A. Berezina¹, Semyon E. Shai¹, Julia V. Jakovleva¹, Vladislav V. Kovalev²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Blokhin Ural Institute of Health Management, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. The problem of infertility, including unexplained infertility (UEI), does not lose its relevance. It is known that infertile women are prone to emotional disorders. Such psychological changes can contribute to the development of sexual dysfunction.

Aim. To study the characteristics of sexual function in women with unexplained infertility.

Materials and methods. A comparative study of sexual function was conducted in 60 women with UEI aged 20–40 years (group 1). Group 2 consisted of 75 fertile women with at least one living healthy child and no history of infertility. Group 3 included 75 healthy nulliparous women who do not plan pregnancy and do not have a diagnosis of “Infertility”. The questionnaire “Index of Female Sexual Function” (FSFI) was used to assess sexual function. The following parameters were assessed: “Desire”, “Arousal”, “Lubrication”, “Orgasm”, “Satisfaction”, “Pain”, and the final score.

Results. The lowest values were in group 2. In this group, statistically significant differences were obtained with groups 1 and 3 in the parameters “Attraction”, “Arousal”, “Lubrication”, “Satisfaction”, “Orgasm”. In group 1, the final score was significantly higher than in groups 2 and 3 – 30.2 (26.3–31.7), 26.6 (23.7–28.8) and 28.3 (27.5–29.9); $p < 0.001$, respectively. The highest proportion of women with sexual dysfunction (FSFI < 26.55) was in group 2 – 37 (49.33%). In groups 1 and 3, the number of women with sexual dysfunction was 13 (21.66%) and 9 (12%), respectively (the differences between groups 1 and 3 were not significant).

Conclusion. The quality of sexual function was not associated with reproductive disorders. The lowest rates were in group 2. This is probably due to psychological aspects and anatomical changes in the pelvic floor after childbirth. Many women, regardless of the presence of children, need therapeutic and preventive sexological care. In the case of sexual dysfunctions that impair a woman's quality of life, qualified sexological and psychological assistance should be provided regardless of her fertility.

Keywords: unexplained infertility, sexual dysfunction, fertility, anorgasmia, lubrication

For citation: Kudryavtseva EV, Berezina DA, Shai SE, Jakovleva JuV, Kovalev VV. Sexual function in women with unexplained infertility. Consilium Medicum. 2024;26(7):415–419. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202933

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кудрявцева Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. Центральной научной лаб. ФГБОУ ВО УГМУ.
E-mail: elenavladpopova@yandex.ru; SPIN-код: 7232-3743

✉ Elena V. Kudryavtseva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-2797-1926

Введение

Сексуальное здоровье – это часть общего здоровья человека, которая имеет большое значение для благополучия каждого отдельного индивида, супружеских пар, семей, а также социально-экономического развития стран. Охрана сексуального здоровья требует позитивного и уважительного подхода к сексуальности и сексуальным отношениям, информирования граждан, организации консультирования и профессиональной помощи [1].

В последние десятилетия по всему миру наблюдаются рационализация и демократизация сексуальности, особенно женской. В цивилизованном обществе понятие женской сексуальности больше не связывается исключительно с беременностью и родами. Этот разрыв становится все более ощутимым с повышением образовательного и социального уровня женщин, уменьшением числа детей в семьях и распространением контрацепции [2]. Однако, несмотря на происходящие изменения, материнство по-прежнему для большинства женщин играет одну из ключевых жизненных ролей, а реализация репродуктивной функции зачатия ставится в приоритет у пар, находящихся в постоянных длительных отношениях.

Несмотря на интенсивное развитие репродуктивных технологий, проблема бесплодия не теряет своей актуальности и затрагивает 8–12% супружеских пар во всем мире. В целом вероятность забеременеть у женщин после 12 мес активного планирования составляет 92% [3]. Вместе с тем на женскую фертильность может оказывать влияние множество внешних и внутренних факторов. После 35 лет способность к зачатию и вынашиванию беременности начинает постепенно снижаться и совсем угасает в период менопаузы. Следует обратить внимание на различия мужской и женской фертильности, ведь у мужчин период фертильности гораздо более продолжительный. Такая разница может приводить к эмоциональным нарушениям, прежде всего у бесплодных женщин [4]. В настоящее время известно, что бесплодные женщины в большей степени, чем мужчины, предрасположены к эмоциональным и психическим расстройствам, таким как депрессия. У женщин с бесплодием формируется склонность к низкой самооценке, расстройству самоидентификации, негативному восприятию тела [5].

Подобные психологические изменения способствуют тому, что сексуальные нарушения у бесплодных женщин встречаются чаще. Это выражается в снижении либидо, отсутствии удовлетворения от сексуального контакта и, наконец, снижении частоты сексуальных контактов [5, 6].

Пары, которые столкнулись с бесплодием, более подвержены риску эмоциональных и психических травм [7]. На текущий момент научные исследования демонстрируют, что бесплодные пары чаще, чем лица, не имеющие проблем с реализацией репродуктивной функции, сообщают о снижении самооценки, ухудшении качества отношений, трудностях в сексуальном поведении, что в целом негативно сказывается на их жизни и может отрицательно влиять на исходы лечения [8, 9].

Особый научный и практический интерес у исследователей вызывает бесплодие неясного генеза (БНГ). Такой диагноз устанавливается женщинам, при стандартном обследовании которых причина бесплодия не выявляется: менструальный цикл регулярный, овуляторный, маточные трубы проходимы, эндометрий без патологических изменений, при проведении лапароскопии и гистероскопии патология не обнаруживается, показатели спермограммы супруга в норме [10, 11].

Цель исследования – изучение особенностей сексуальной функции у женщин с БНГ.

Материалы и методы

Проведено сплошное сравнительное поперечное исследование сексуальной функции у 60 женщин с диагностированным БНГ в возрасте 20–40 лет (1-я группа). Группу сравнения (2-я группа) составили 75 фертильных женщин, имеющих хотя бы одного живого здорового ребенка и не имеющих бесплодия в анамнезе. В контрольную группу (3-я группа) мы включили 75 здоровых нерожавших женщин, не планирующих деторождение и не имеющих диагноза «бесплодие».

Общие критерии включения женщин следующие: возраст от 20 до 40 лет, регулярная половая жизнь, согласие на участие в исследовании, отсутствие тяжелой соматической патологии. Критерием включения в 1-ю группу стало женское БНГ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, рубрика N97.8), полное обследование, исключающее основные причины бесплодия. Критериями включения во 2-ю группу являлись наличие хотя бы одного ребенка в семье, отсутствие бесплодия в анамнезе. Критериями включения в 3-ю группу стали отсутствие родов в анамнезе, отсутствие отягощенного акушерского анамнеза. Критериями невключения в исследование явились: тяжелая соматическая патология, возраст менее 20 или старше 40 лет, бесплодие установленного генеза. Критерии исключения: наступление беременности, отказ пациентки от участия в исследовании.

Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ, протокол №6 от 17.06.2022, проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании.

Для оценки сексуальной функции женщин использовали русскую версию опросника «Индекс женской сексуальной функции» (Index of Female Sexual Function – FSFI) [12]. В соответствии с рекомендациями границей между клиническими и доклиническими нарушениями женской сексуальной функции считали оценку, равную 26,55 балла [12].

Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS версия 22 (США). Распределение проверено на нормальность с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и соответствовало нормальному. При нормальном распределении рассчитаны средние значения

Березина Динара Арифовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: dinara-berezina@mail.ru; SPIN-код: 8696-2674

Шай Семен Евгеньевич – врач-ординатор ФГБОУ ВО УГМУ

Яковлева Юлия Владиславовна – врач-ординатор ФГБОУ ВО УГМУ

Ковалев Владислав Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГАУДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина». E-mail: vvkovalev55@gmail.com; SPIN-код: 2061-0704

Dinara A. Berezina – Graduate Student, Ural State Medical University. E-mail: dinara-berezina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4685-6771

Semyon E. Shai – Medical Resident, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0003-1199-6165

Julia V. Yakovleva – Medical Resident, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0004-8442-6793

Vladislav V. Kovalev – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin Ural Institute of Health Management. E-mail: vvkovalev55@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8640-8418

Таблица 1. Оценка FSFI в исследуемых группах

Показатель (средняя оценка в баллах)	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=75)	3-я группа (n=75)	p
Влечение	4,2 (3,6–4,8)	3,0 (2,4–4,2)	4,2 (3,6–4,5)	p<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,982 p ₂₋₃ <0,001
Возбуждение	4,8 (4,2–5,4)	4,5 (3,6–5,1)	4,8 (4,2–5,25)	p=0,012 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,756 p ₂₋₃ =0,033
Любрикация	5,6 (4,8–6)	4,8 (4,2–5,4)	5,1 (4,8–5,4)	p<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,011 p ₂₋₃ =0,03
Оргазм	5,2 (4,3–5,6)	4,8 (3,6–5,6)	5,2 (4–5,6)	p=0,025 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,297 p ₂₋₃ =0,236
Удовлетворение	4,8 (4,4–5,6)	4,4 (4–4,8)	4,8 (4,4–5,2)	p<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,205 p ₂₋₃ =0,025
Боль	5,8 (5,1–6)	5,6 (4,8–6)	5,2 (4,8–6)	p=0,039 p ₁₋₂ =0,309 p ₁₋₃ =0,024 p ₂₋₃ =0,586
Итого	30,2 (26,3–31,7)	26,6 (23,7–28,8)	28,3 (27,5–29,9)	p<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ <0,001

Здесь и далее в табл. 2: p – статистическая значимость различий между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса); p₁₋₂ – статистическая значимость различий между 1 и 2-й группами; p₁₋₃ – статистическая значимость различий между 1 и 3-й группами; p₂₋₃ – статистическая значимость различий между 2 и 3-й группами (парные сравнения ДСКФ).

для переменных с указанием стандартного отклонения (M±SD), при ненормальном – медиана и интерквартильный размах: Me (Q1–Q3). Для множественных сравнений (между тремя группами) использовался критерий Краскела–Уоллиса, для парных сравнений – критерий Двассала–Стила–Кричлоу–Флигнера (ДСКФ). Различия по частоте встречаемости качественных признаков оценивались при помощи критерия χ². Результаты признавали статистически значимыми при уровне значимости (p) меньше или равном 0,05.

Результаты

Исследуемые группы являлись сопоставимыми по возрасту: средний возраст пациенток в 1, 2 и 3-й группах составил соответственно 33,56±4,09, 32,49±2,60, 32,02±4 года (p=0,355). Исследуемые группы оказались сопоставимы по уровню образования: все участницы имели высшее образование.

Женщины 1-й группы имели отягощенный акушерский анамнез – отсутствие беременности на протяжении как минимум одного года регулярной половой жизни без использования какого-либо метода контрацепции. Женщины 2-й группы имели в анамнезе как минимум одни роды живым доношенным плодом.

Сексуальное функционирование оценивалось по следующим пунктам опросника FSFI: «Желание», «Возбуждение», «Любрикация», «Оргазм», «Удовлетворенность», «Боль», а также общему показателю. Общий и средний баллы по отдельным доменам представлены в табл. 1.

По всем показателям, а также по итоговой сумме баллов получены значимые различия. Самые низкие показатели оказались во 2-й группе. В ней получены статистически значимые различия с 1 и 3-й группами по параметрам

Таблица 2. Число женщин с нормальной и нарушенной сексуальной функцией

Группа	Сумма баллов FSFI, абс. (%)	p (χ ²)	
1-я	<26,5	p<0,001 (27,6) p ₁₋₂ <0,001 (10,94) p ₁₋₃ =0,131 (2,28) p ₂₋₃ <0,001 (24,68)	
	≥26,5		13 (21,66)
2-я	<26,5		47 (78,33)
	≥26,5		37 (49,33)
3-я	<26,5		9 (12)
	≥26,5		66 (88)

«Влечение», «Возбуждение», «Любрикация», «Удовлетворение» и по итоговой сумме баллов. Кроме того, женщины из 2-й группы реже испытывали оргазм в сравнении с женщинами из 1-й группы, но при сравнении по этому показателю с 3-й группой различия статистически не значимы. По параметру «Боль» также не выявлено значимых различий между 2-й группой и 1 и 3-й группами. Мы полагаем, что показатели сексуальной функции в этой группе оказались ниже в сравнении с женщинами с бесплодием и с женщинами без детей, поскольку женщины, имеющие детей, больше поглощены заботами об их воспитании и семье. Помимо большей утомляемости меньшие баллы по шкале оценки сексуальной функции могут быть связаны с иными ценностями в этой группе женщин.

Интересные результаты мы получили, сравнивая 1 и 3-ю группы. Показатели «Любрикация» и «Боль» в этой группе выше, также существенно выше оказалась итоговая сумма баллов – соответственно 30,2 (26,3–31,7) и 28,3 (27,5–29,9); p<0,001. Возможно, это связано с тем, что женщины из 1-й группы планируют деторождение в отличие от участниц 3-й группы, имеют постоянных партнеров, с которыми сложились доверительные отношения, и это способствует улучшению их сексуальной функции.

Далее мы сравнили общее число женщин в исследуемых группах, у которых сумма баллов по оценке FSFI оказалась <26,55 либо ≥26,55 баллов. Результаты представлены в табл. 2.

Больше всего доля женщин с нарушением сексуальной функции оказалась во 2-й группе (различия статистически значимы как в сравнении с 1-й группой, так и в сравнении с 3-й). Наименьшая доля женщин с нарушением сексуальной функции отмечена в 3-й группе (хотя средний балл FSFI в этой группе ниже, чем во 2-й группе), однако в сравнении с 1-й группой различия статистически не значимы.

Обсуждение

В нашей работе впервые анализировалось качество сексуальной жизни именно в когорте пациенток с БНГ. Нами показано, что качество сексуальной функции никак не связано с нарушением репродукции – в группе женщин с БНГ число женщин с нарушением сексуальной функции существенно не отличалось от такового в группе здоровых женщин, не страдающих бесплодием, но пока не имеющих детей (соответственно 21,66 и 12%; p=0,131). По некоторым параметрам сексуальная функция у женщин с БНГ оказалась даже лучше.

Наименьшие показатели отмечены во 2-й группе (женщины, имеющие детей) – в этой группе средний балл составил 26,6 (23,7–28,8), тогда как в 1 и 3-й группах – соответственно 30,2 (26,3–31,7) и 28,3 (27,5–29,9); p<0,001. Мы полагаем, что это связано как с психологическими аспектами (большая утомляемость женщин в этой группе, частичная потеря интереса к сексу из-за забот о воспитании детей), так и с анатомическими изменениями тазового дна после родов. Однако нарушение сексуальной функции у рожавших женщин не являлось предметом нашего исследования.

Наши результаты несколько разнятся с результатами некоторых предшествующих научных работ. На текущий момент многие научные исследования демонстрируют, что бесплодные пары чаще сообщают о снижении самооценки, ухудшении качества отношений, трудностях в сексуальном поведении [13, 14]. Сексуальные дисфункции у женщины способствуют нарушению общения с партнером и снижению частоты сексуальных контактов, несмотря на желание забеременеть [15]. Однако не все авторы подтверждают эту закономерность. Например, G. Güleç и соавт. (2011 г.) утверждают, что разница между женщинами с бесплодием и здоровыми недостоверна [16]. Не подтвердило взаимосвязя между бесплодием и нарушением сексуальности и исследование 2017 г. [17]. А в одной работе (B. Peterson и соавт., 2007) показано, что у женщин с бесплодием показатели сексуальной функции оказались даже несколько лучше, чем в общей популяции [7].

Есть данные, что влияние бесплодия на самочувствие женщины зависит от причины бесплодия. Предполагается, что женщины в парах, где причина бесплодия не установлена, более адаптивны, имеют более эффективные функциональные защитные системы, чем женщины в парах с известной подтвержденной причиной бесплодия [18]. Имеет значение также тот факт, имелись ли беременности в анамнезе. Например, сравнительное исследование женщин с первичным и вторичным бесплодием показало, что частота формирования сексуальных дисфункций существенно выше при вторичном бесплодии [19]. В наше исследование включены женщины с первичным бесплодием.

Анализ полученных в нашем исследовании результатов показал, что с сексуальными нарушениями сталкиваются как женщины, имеющие детей, так и женщины с бесплодием. Нарушение сексуальной функции, вероятно, не является самостоятельным отягчающим фактором в отношении нарушения репродукции. Женщины, которые уже реализовали свою репродуктивную функцию, сталкиваются с различными сексуальными дисфункциями чаще (49,33% – в группе рожавших женщин, 21,66% – в группе женщин с бесплодием). Вероятно, это связано с меняющимися бытовыми условиями, уходом за ребенком и неравномерным распределением обязанностей в семье, что в конечном итоге сказывается на психоэмоциональном состоянии партнеров и качестве межличностных отношений.

Противоречивые результаты предшествующих исследований могут быть обусловлены особенностями дизайна работ (не во всех исследованиях использовался один и тот же исследовательский инструмент для оценки сексуальности), а также культурными различиями и национальными традициями. При этом имеется лишь ограниченное количество российских исследований женской сексуальности.

Заключение

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что многие женщины вне зависимости от наличия детей нуждаются в лечебной и профилактической сексологической помощи. Систематический обзор 2021 г. показал, что в целом фертильные женщины имеют более высокую оценку FSFI, чем женщины с бесплодием, но при этом сексуальные дисфункции достаточно часто встречаются и у тех, и у других, и помимо диагноза «бесплодие» нужно оценивать и иные факторы, которые влияют на сексуальную функцию [20]. В то же время, несмотря на меняющиеся за последние десятилетия проявления женской сексуальности, осуществление репродуктивной функции по-прежнему играет большую роль в жизни женщины. Поэтому если женщина обращается за медицинской помощью в связи с диагнозом БНГ и не предъявляет активно жалоб на сексуальные нарушения, не стоит переключать

фокус внимания на ее сексуальность. В случае же наличия сексуальных дисфункций, которые нарушают качество жизни женщины, квалифицированная сексологическая и психологическая помощь должны быть оказаны независимо от ее фертильности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ, протокол №6 от 17.06.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Ural State Medical University, Minutes No. 6 dated 17.06.2022. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

1. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В. Сексуальная дисфункция – междисциплинарная проблема классической гинекологии. *Гинекология*. 2023;25:95-101 [Podzolkova NM, Sumyatina LV. Sexual dysfunction: an interdisciplinary problem of classical gynecology. *Gynecology*. 2023;25(1):95-101 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.1.202137
2. Ворник Б.М. Женская сексология и сексопатология. М.: ГЭОТАР-медиа, 2020 [Vornik BM. Zhenskaja seksologija i seksopatologija. Moscow: GEOTAR-media, 2020 (in Russian)].
3. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. М., 2021 [Zhenskoie besplodie. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
4. Kulaksiz D, Toprak T, Ayribas B, et al. The effect of male and female factor infertility on women's anxiety, depression, self-esteem, quality of life and sexual function parameters: a prospective, cross-sectional study from Turkey. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306:1349-55. DOI:10.1007/s00404-022-06713-y
5. Cizmeli C, Lobel M, Franasjak J, Pastore LM. Levels and associations among self-esteem, fertility distress, coping, and reaction to potentially being a genetic carrier in women with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2013;99:2037-44.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.02.033
6. Dong M, Xu X, Li Y, et al. Impact of infertility duration on female sexual health. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19:157. DOI:10.1186/s12958-021-00837-7
7. Peterson BD, Newton CR, Feingold T. Anxiety and sexual stress in men and women undergoing infertility treatment. *Fertil Steril*. 2007;88:911-4. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.12.023
8. Ledesma BR, Suarez Arbelaez MC, Grewal M, et al. The Impact of Ovulation Calculators on the Stress Levels of Fertility-Seeking Couples: An Evaluation Study. *Cureus*. 2023;15(8):e43972. DOI:10.7759/cureus.43972

9. Fernandes J, Pedro J, Costa ME, Martins MV. Effect of depression and anxiety on sexual functioning in couples trying to conceive with and without an infertility diagnosis. *Psychol Health*. 2023;38:58-75. DOI:10.1080/08870446.2021.1955115
10. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113:305-22. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.10.014
11. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e377-84. DOI:10.1097/AOG.0000000000003271
12. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. *J Sex Marital Ther*. 2005;31:1-20. DOI:10.1080/00926230590475206
13. Ndubuisi V, Ezugwu E, Chigbu C, et al. The Impact of Infertility on the Sexual Life of Infertile Women in Enugu, South East Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2021;24:1144. DOI:10.4103/njcp.njcp_436_20
14. Kelley EL, Kingsberg SA. Sexuality and Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2024;51:311-22. DOI:10.1016/j.ogc.2024.02.005
15. Demirci H, Sen S. Sexual experiences of infertile women: A qualitative study. *Niger J Clin Pract*. 2023;26:229. DOI:10.4103/njcp.njcp_651_22
16. Güleç G, Hassa H, Yalçın EG, Yenilmez C. The effects of infertility on sexual functions and dyadic adjustment in couples that present for infertility treatment. *Türk Psikiyatri Derg*. 2011;22:166-76.
17. Alihocagil Emec Z, Ejder Apay S, Ozorhan EY. Determination and Comparison of Sexual Dysfunctions of Women With and Without Infertility Problems. *Sex Disabil*. 2017;35:59-72. DOI:10.1007/s11195-016-9471-7
18. Ashrafi M, Jahangiri N, Jahanian Sadatmahalleh S, et al. Does prevalence of sexual dysfunction differ among the most common causes of infertility? A cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2022;22:140. DOI:10.1186/s12905-022-01708-y
19. Keskin U, Coksuer H, Gungor S, et al. Differences in prevalence of sexual dysfunction between primary and secondary infertile women. *Fertil Steril*. 2011;96:1213-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.08.007
20. Okobi OE. A Systemic Review on the Association Between Infertility and Sexual Dysfunction Among Women Utilizing Female Sexual Function Index as a Measuring Tool. *Cureus*. 2021;13(6):e16006. DOI:10.7759/cureus.16006

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Комплексный подход к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией

И.А. Лапина^{✉1,2}, Ю.Э. Доброхотова¹, А.А. Малахова^{1,2}, Ю.А. Сорокин², Т.Г. Чирвон¹, В.М. Гомзикова^{1,2}, В.В. Таранов^{1,2}, М.А. Ольховская¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Группа компаний „Медси“», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Ежегодно увеличивается число пациенток, которые сталкиваются с онкологическим заболеванием, не успев реализовать свою репродуктивную функцию. Ввиду этого растет необходимость в разработке и улучшении различных способов сохранения фертильности у данной категории пациентов. Наиболее распространенными методиками являются созревание ооцитов *in vitro* и контролируемая овариальная стимуляция с последующей витрификацией ооцитов и эмбрионов. Трансвагинальная пункция (ТВП) при этом имеет риск развития таких осложнений, как кровотечение или инфекционный процесс. Нарушения микрофлоры влагалища также повышают вероятность возникновения воспалительных заболеваний. В связи с этим коррекция дисбиоза влагалища является неотъемлемой частью в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий перед проведением ТВП.

Цель. Разработка комплексного подхода к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией.

Материалы и методы. Провели проспективное рандомизированное исследование 39 женщин с выявленным онкологическим процессом и бактериальным вагинозом. Пациенток разделили на 2 группы: к терапии клиндамицином в группе 1 добавляли пероральный пробиотик, в группе 2 – вагинальный. Всем исследовали овариальный резерв, провели определение качественного состава микрофлоры влагалища, рН-метрию и консультации смежных специалистов при необходимости.

Результаты. Пациентки сопоставимы по возрасту и овариальному резерву. При применении перорального пробиотика отмечали улучшение качественного состава микрофлоры за счет снижения условно-патогенной флоры (*Gardnerella vaginalis*) и увеличения количества лактобактерий. Вагинальный пробиотик демонстрировал сопоставимые результаты, однако частота рецидивов при этом составила 28%, в то время как в группе 1 – 18%. Отметим, что при приеме «Энтеролактис Дуо» уменьшаются симптомы, связанные с химиотерапевтическим лечением. В ходе исследования получено 396 ооцитов, из них 212 пригодны для витрификации и оплодотворения.

Заключение. В настоящее время разработка методов онкофертильности и их усовершенствование остаются одной из актуальных проблем. Прием перорального пробиотика помогает нормализовать микрофлору влагалища, нивелировать риски инфекционных осложнений при ТВП, снизить вероятность рецидивирования дисбиоза и развития нежелательных явлений, связанных с химиотерапией. Применение стимуляции овуляции демонстрирует более высокие показатели по сравнению с созреванием *in vitro*. Однако можно применять комбинацию данных процедур для увеличения количества получаемого материала, используемого в последующем в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: онкофертильность, бактериальный вагиноз, пробиотики, энтеролактис, репродуктивная функция, онкопатология

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Малахова А.А., Сорокин Ю.А., Чирвон Т.Г., Гомзикова В.М., Таранов В.В., Ольховская М.А. Комплексный подход к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):420–426. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202838

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лапина Ирина Александровна** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: doclapina@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: anastasimed@yandex.ru

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья Клинико-диагностического центра на Солянке АО «ГК „Медси“»

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: gomzval1402@gmail.com

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Клинико-диагностический центр на Солянке АО «ГК „Медси“». E-mail: vlastaranov@mail.ru

Ольховская Мария Алексеевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mashulchka@mail.ru

✉ **Irina A. Lapina** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi group JSC. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi group JSC. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Yury A. Sorokin – Department Head, Medsi group JSC. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Valeriia M. Gomzikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi group JSC. E-mail: gomzval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi group JSC. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Mariya A. Olkhovskaya – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mashulchka@mail.ru; ORCID: 0009-0005-0754-710X

An integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology

Irina A. Lapina^{1,2}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Anastasiya A. Malakhova^{1,2}, Yury A. Sorokin², Tatiana G. Chirvon¹, Valeriia M. Gomzikova^{1,2}, Vladislav V. Taranov^{1,2}, Mariya A. Olkhovskaya¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Medsi group JSC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Every year, the number of patients who face cancer without having time to realize their reproductive function increases. In view of this, there is a growing need to develop and improve various ways to preserve fertility in this category of patients. The most common techniques are in vitro maturation of oocytes and controlled ovarian stimulation followed by vitrification of oocytes and embryos. At the same time, transvaginal puncture (TVP) has a risk of developing complications such as bleeding or an infectious process. Disorders of the vaginal microflora also increase the likelihood of inflammatory diseases. In this regard, the correction of vaginal dysbiosis is an integral part of the protocols of assisted reproductive technologies before the TVP.

Aim. Development of an integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology.

Materials and methods. A prospective randomized study of 39 women with an identified oncological process and bacterial vaginosis was conducted. The patients were divided into 2 groups: oral probiotic was added to clindamycin therapy in group 1, and vaginal probiotic in group 2. The ovarian reserve was examined for everyone, the qualitative composition of the vaginal microflora was determined, pH-metry was performed and related specialists were consulted if necessary.

Results. The patients are comparable in age and ovarian reserve. When using an oral probiotic, an improvement in the qualitative composition of the microflora was noted due to a decrease in opportunistic flora (*Gardnerella vaginalis*) and an increase in the number of lactobacilli. The vaginal probiotic showed comparable results, but the recurrence rate was 28%, while in group 1 it was 18%. It was noted that when taking Enterolactis Duo, the symptoms associated with chemotherapy treatment decrease. During the study, 396 oocytes were obtained, of which 212 are suitable for vitrification and fertilization.

Conclusion. Currently, the development of oncofertility methods and their improvement remain one of the urgent problems. Taking an oral probiotic helps to normalize the vaginal microflora, neutralize the risks of infectious complications in TVP, reduce the likelihood of recurrence of dysbiosis and the development of adverse events associated with chemotherapy. The use of ovulation stimulation demonstrates higher rates compared to in vitro maturation. However, a combination of these procedures can be used to increase the amount of material obtained, which is subsequently used in assisted reproductive technology protocols.

Keywords: oncofertility, bacterial vaginosis, probiotics, enterolactis, reproductive function, oncopathology

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Malakhova AA, Sorokin YuA, Chirvon TG, Gomzikova VM, Taranov VV, Olkhovskaya MA. An integrated approach to the preservation of reproductive material in patients with oncological pathology. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):420–426.

DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202838

Введение

Одной из важных задач медицинской практики является обеспечение улучшения качества жизни онкологических больных. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно растет число пациентов репродуктивного возраста, которые сталкиваются со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Вероятность наступления беременности у данной категории пациенток гораздо ниже, что связано с гонадотоксическим воздействием специфической терапии [1, 2]. При химиотерапии наблюдаются повреждения репродуктивной функции, в первую очередь ятрогенная преждевременная недостаточность яичников и бесплодие. В связи с этим актуальной является разработка путей решения данной проблемы [3–5]. Сохранение фертильности включает в себя все необходимые шаги для достижения шанса реализации репродуктивной функции.

С целью получения репродуктивного материала может быть использовано несколько методик, например созревание ооцитов in vitro (IVM) и контролируемая овариальная стимуляция (КОС). При этом Американское общество репродуктологов (ASRM) и Европейское общество репродукции человека (ESHRE) рекомендуют криоконсервацию именно яйцеклеток или эмбрионов, а не всей ткани яичника [3, 6]. Каждая из данных процедур подразумевает проведение трансвагинальной пункции (ТВП) фолликулов, что сопряжено с риском развития различных осложнений, в частности инфекционных.

Бактериальный вагиноз (БВ) – одно из самых распространенных невоспалительных заболеваний, которое склонно к рецидивированию, может стать фоном для хро-

нических воспалительных и инфекционных заболеваний, а также послеоперационных осложнений [7–9]. Следует отметить, что более чем в 50% случаев дисбиоз микрофлоры наблюдается и в кишечнике. Это подтверждает ряд исследований, и взаимосвязь данных биотопов свидетельствует о едином дисбиотическом процессе в организме и необходимости одновременной их коррекции [10]. Изменения микроценоза кишечника могут наблюдаться при большинстве заболеваний человека, в зависимости от их тяжести, и при чувствительности к специфической терапии [10, 11]. По данным литературы применение пероральных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus paracasei*, приводит к улучшению репродуктивного микробиома, а также помогает излечить БВ и нормализовать кишечную микрофлору [12, 13]. Исследования свидетельствуют об актуальности изучения методов коррекции сопутствующих нарушений в организме женщины перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для снижения риска развития осложнений и отсрочки будущего гонадотоксического лечения.

Цель исследования – разработка комплексного подхода к сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологической патологией.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 39 женщин репродуктивного периода с выявленными ЗНО и нарушением микрофлоры влагалища. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациентки с выявленным дисбиозом влагалища (n=39) разделены на 2 группы: группа 1 получила стандартную схему лечения с добавлением перорального пробио-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Критерии	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет	35±1,6	34±2,3
Индекс массы тела, кг/м ²	25±3,2	27±4,1
Антимюллеров гормон, нг/мл	1,2±0,63	1,17±0,81
Количество антральных фолликулов в обоих яичниках суммарно, шт.	7±3,2	8±3,5
Длительность менструального цикла, дней	30,7±1,2	31±1
День пункции фолликулов	18,2±2,4	14,8±1,4

Примечание. Статистически значимые различия не выявлены ($p>0,05$).

тика, группа 2 – с добавлением вагинальных свечей, содержащих лактобактерии. Терапия БВ проводилась согласно клиническим рекомендациям: клиндамицин (свечи 300 мг) 1 раз в день 3 дня.

Всех пациенток обследовали согласно приказу Минздрава России от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Провели консультации онколога и психолога. Участницы подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст пациенток от 18 до 45 лет, достаточный овариальный резерв (антимюллеров гормон $>1,2$ нг/мл, количество антральных фолликулов более 5 в обоих яичниках суммарно), онкологическое заболевание до проведения химиотерапии, время до начала химиотерапевтического лечения не менее 14 дней, диагностированный дисбиоз влагалищной флоры по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР), отсутствие воспалительных заболеваний нижнего полового тракта специфической и неспецифической этиологии, планирование вступить в программу ВРТ, согласие принять участие в исследовании.

Критерии исключения: бедный овариальный резерв, тяжелая соматическая патология, распространенный онкологический процесс, непереносимость компонентов препарата «Энтеролактис Дуо», наличие противопоказаний к проведению ТВП, наличие инфекционных заболеваний нижнего полового тракта.

Исследование включало проведение трех визитов. В 0-й визит проводили оценку жалоб, критериев включения. Делали забор материала для микроскопии и ПЦР-исследования, рН-метрию и аминотест. Через 14 дней оценивали текущую терапию и ТВП фолликулов. Следует отметить, что некоторым пациенткам совместно с приемом пробиотика назначали препараты для стимуляции. Через 3 мес проходил повторный осмотр с оценкой частоты рецидивирования БВ и инфекционных осложнений после ТВП.

После окончания терапии пациенткам проводили ТВП, часть женщин проходили КОС ($n=19$), для остальных использовали метод ИВМ ($n=20$). Все незрелые ооциты помещались в специальную среду для созревания с по-

Рис. 1. Дизайн исследования.



Рис. 2. Локализация онкологического процесса у исследуемых, %.



следующей их оценкой. По желанию пациентки витрифицированию подвергались либо ооциты, либо эмбрионы.

Статистический анализ полученных данных делали с помощью программы StatSoft STATISTICA 10.

Результаты исследования

В исследование включены 39 женщин репродуктивного периода с ЗНО различной локализации. Как видно из табл. 1, участницы обеих групп сопоставимы по возрасту, овариальному резерву и менструальной функции. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Структура заболеваемости представлена на рис. 2. Среди онкологического процесса наиболее распространенными были рак молочной железы (РМЖ) и гематология. В единичных случаях наблюдался онкологический процесс репродуктивных органов (шейки матки, эндометрия), а также других локализаций. Следует отметить, что пациенткам с РМЖ наиболее часто рекомендована процедура ИВМ вместо гормональной стимуляции.

Главным этапом исследования стала терапия нарушений микрофлоры влагалища перед вступлением пациенток в программу сохранения фертильности. На визите 1

Таблица 2. Оценка критериев БВ в исследуемых группах

Параметр	Визит 0		Визит 1	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Выделения	обильные, с неприятным запахом	обильные, с неприятным запахом	без особенностей	без особенностей
рН влагалища	5,67 [5,12; 6,48]	5,89 [5,56; 6,74]	4,12 [3,76; 4,32]	4,16 [3,85; 4,46]
Аминовый тест	положительный	положительный	отрицательный	отрицательный
«Ключевые» клетки	присутствуют	присутствуют	отсутствуют	отсутствуют

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Рис. 3. Изменения состава влагалищной микрофлоры в результате приема перорального пробиотика.

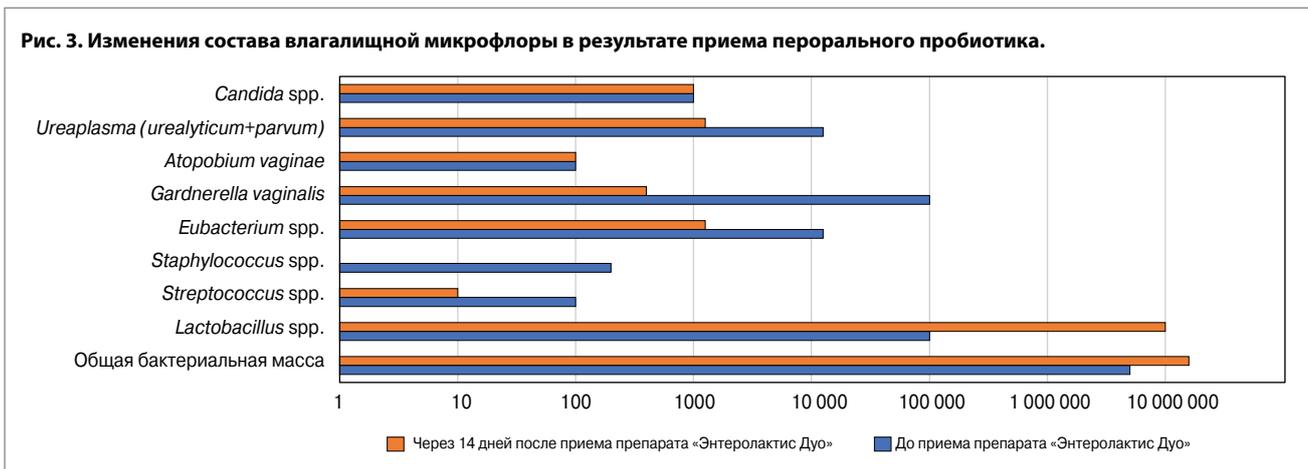
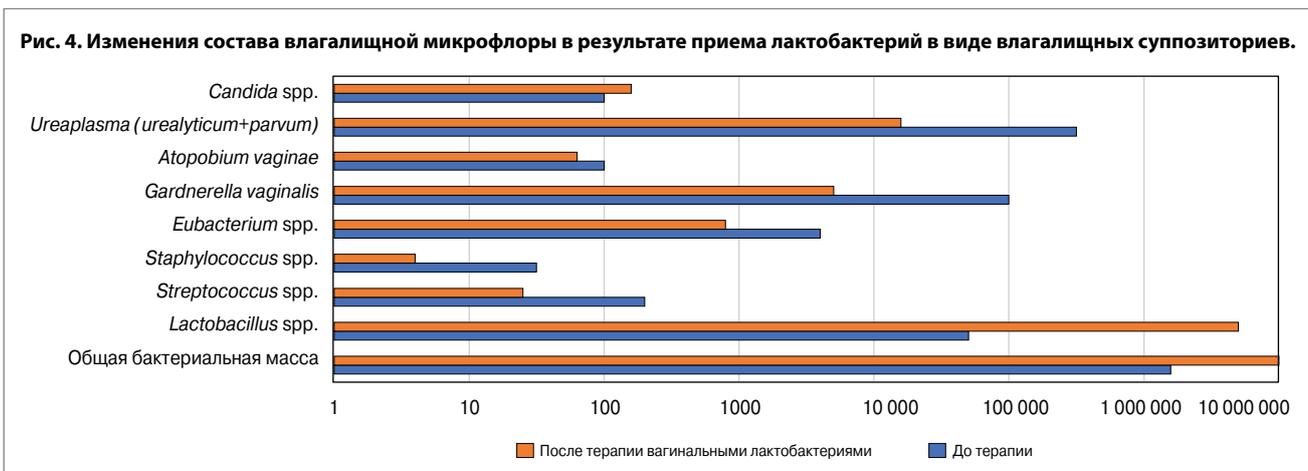


Рис. 4. Изменения состава влагалищной микрофлоры в результате приема лактобактерий в виде влагалищных суппозиторий.



оценивали жалобы, наиболее частыми были зуд, жжение и обильные выделения с неприятным запахом, проводили рН-метрию. Статистически значимых различий в ходе исследования между группами не выявлено ($p>0,05$). Результаты по оценке критериев БВ представлены в табл. 2.

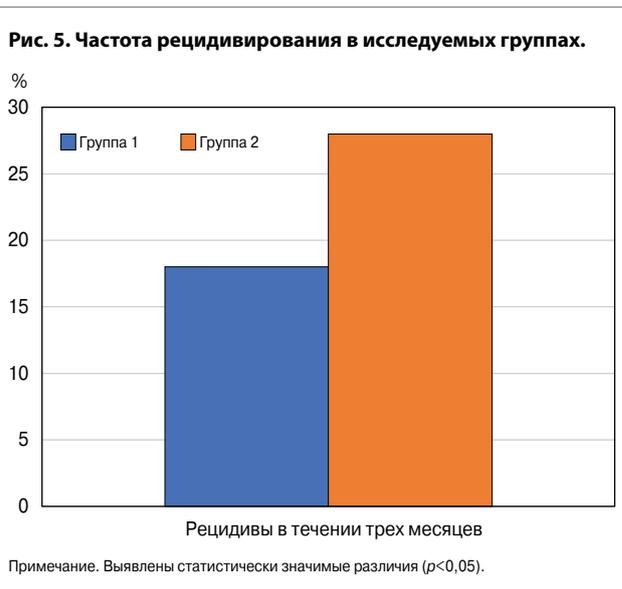
Через 14 дней в обеих группах отметили нормализацию микрофлоры влагалища, отсутствие жалоб и нормальные показатели рН-метрии. Видовой состав микробиома на фоне приема пробиотика «Энтеролактис Дуо» представлен на рис. 3. Отметим, что количество лактобактерий увеличилось по сравнению с исходными данными, а условно-патогенные микроорганизмы в большей степени элиминировались.

После применения вагинальных свечей, содержащих лактобактерии (группа 2), также отмечалась нормализация видового состава микрофлоры. Однако обращало на себя внимание то, что количество лактобактерий несколько меньше, чем после приема препарата «Энтеролактис Дуо», элиминация условно-патогенной флоры также была ниже. Статистически значимых различий при этом не выявлено ($p>0,05$). Данные представлены на рис. 4.

Следует отметить, что через 3 мес на контрольном приеме у пациенток, принимавших пероральный пробиотик, рецидивы наблюдались реже, чем без его приема. Так, в группе 2 признаки БВ зарегистрированы в 28% случаев, тогда как в группе 1 только в 18% (рис. 5). Частота жалоб на нарушения стула в связи с проводимой химиотерапией на 30% ниже в группе 1, что согласуется с данными исследований по влиянию приема пробиотиков до и во время лечения ЗНО на развитие дисбактериоза кишечника [14].

Развитие осложнений в ходе проведения программ онкофертильности в обеих группах наблюдалось с одинаковой частотой и не превышало общую статистику по ВРТ. Прогрессирования онкологического процесса ни в

Рис. 5. Частота рецидивирования в исследуемых группах.



Примечание. Выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$).

одном случае не отметили. Наиболее часто наблюдались кровотечения из места пункции. Инфекционные осложнения нивелировались предварительной коррекцией микрофлоры влагалища. В ходе исследования получено 396 ооцитов на разной стадии развития. При выполнении КОС результаты были статистически значимо выше (220 против 176; $p>0,05$). ИВМ позволило витрифицировать 43,9% яйцеклеток, пригодных для дальнейшего использования, при КОС этот показатель составил 61,2%. Ооциты дегенерировали при ИВМ в 15,1% случаев, а при КОС – всего в 6,3% случаев.

Обсуждение результатов

Проблема сохранения фертильности у онкологических пациенток имеет важное значение в практике врача – акушера-гинеколога и онколога. Пункция фолликулов является одним из этапов программ онкофертильности для нескольких методов, в том числе для КОС и ИВМ. Поэтому совершенствование данных методов является одним из актуальных направлений онкогинекологии.

Важным аспектом является нормализация микрофлоры влагалища с целью снижения риска инфекционных осложнений, которые могут отсрочить лечение онкологической патологии. При анализе результатов ПЦР-диагностики мы отметили, что при приеме перорального пробиотика наблюдается улучшение микробиома, уменьшение количества условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Gardnerella* с $10^{5.0}$ до $10^{2.6}$. При этом *Lactobacillus* наоборот увеличиваются с 10^5 до 10^7 . Наши данные согласуются с результатами мировых исследований. R. Koirala и соавт. в 2020 г. изучали влияние перорального приема *Lactobacillus paracasei* на поддержание вагинального эубиоза. Отмечалось значительное снижение рода *Gardnerella* во влагалищном отделяемом после приема препарата [13]. Еще в одной работе подчеркивалось, что при пероральном приеме лактобактерий снижается риск развития БВ и наблюдается снижение частоты рецидивирований [12]. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении исходов программ сохранения в результате использования программ ВРТ при применении препарата «Энтеролактис Дуо». Данная терапия помогает снизить риски развития дисбактериоза кишечника во время прохождения химиотерапии. Результаты подтверждаются и в исследовании А. Мансуровой и соавт. в 2022 г. [15].

В ходе исследования среднее количество ооцитов, полученных путем применения ИВМ, составило 5,4 [4,6; 7,2], что сопоставимо с мировыми исследованиями. Однако Н. El Nachem и соавт. получили следующие результаты – $5,2 \pm 4,2$ зрелой яйцеклетки. Они несколько выше в связи с возможным использованием прайминга хорионическим гонадотропином человека перед проведением процедуры [16]. При использовании КОС результаты значительно выше: среднее количество материала, пригодного для криоконсервации, составило $10,3 \pm 1,8$. А. Marklund и соавт. продемонстрировали схожие данные при изучении зависимости от фазы менструального цикла – 12,2. Однако при добавлении летрозола к протоколу КОС у пациенток с РМЖ несколько ухудшились данные показатели – 9,7 [17].

Следует отметить, что увеличения количества витрифицированного материала у пациенток с онкологией можно достичь сочетанием ИВМ с овариэктомией или биопсией яичников, что в условиях эмбриологической лаборатории позволит получить большее количество комплексов ооцит-кумулюс, а также комбинированием КОС и ИВМ [18, 19]. Данные меры помогут улучшить исходы программ сохранения генетического материала у женщин с ЗНО.

Заключение

Разработка методов онкофертильности и их усовершенствование остаются одной из актуальных проблем науки. Большинство пациенток к моменту диагностированного онкологического заболевания не успевают реализовать свою репродуктивную функцию по ряду социально-экономических причин. Для таких женщин крайне важным является качество их жизни в будущем.

При применении препарата «Энтеролактис Дуо» нормализуется состав влагалищной микрофлоры, уменьшаются симптомы, связанные с развитием БВ. Для некоторых пациенток пероральный прием является более комфортным по сравнению с вагинальным введением лактобактерий. Благодаря лечению БВ пероральным ме-

тодом возможно снижение рисков развития инфекционных осложнений во время проведения ТВП в рамках программ ВРТ, а также дальнейшее улучшение качества жизни. Соответственно, мы можем нивелировать возможность отсрочки терапии онкологического заболевания и дополнительного назначения антибактериальной терапии после проведения ТВП.

КОС показывает высокие результаты, однако не всем пациенткам разрешен этот метод лечения. ИВМ является альтернативой КОС и демонстрирует свою эффективность. Однако количества получаемого материала не всегда достаточно для сохранения фертильности. В связи с этим возможна комбинация этих методов для увеличения результативности, а также дальнейшая разработка технологий ИВМ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№213 от 13.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (№213 dated 13.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1. DOI:10.1186/s12916-015-0545-7
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052. DOI:10.1093/hropen/hoaa052
- Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):266-79. DOI:10.1111/jog.13818

5. Meirou D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1626-33. DOI:10.1093/humrep/dem027
6. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Reproductive Biologists and Technologists, and Society for Assisted Reproductive Technology. Cryostorage of reproductive tissues in the in vitro fertilization laboratory: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;114(3):486-91. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.06.019
7. Савичева А.М., Будиловская О.В., Тапильская Н.И. Роль пероральных пробиотических лактобацилл в поддержании гомеостаза вагинального микробиома. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):33-42 [Savicheva AM, Budilovskaya OV, Tapil'skaya NI. Role of oral probiotic lactobacilli in maintaining vaginal microbiome homeostasis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):33-42 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2023-11-1-33-42
8. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения пероральных препаратов лактобактерий в лечении вагинальных дисбиозов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(2):82-91 [Shikh EV. Pharmacological and clinical aspects of oral preparations of lactobacilli usage in treatment of vaginal dysbiosis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2021;9(2):82-91 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-2-82-91
9. Larsson PG, Bergström M, Forsum U, et al. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS.* 2005;113(4):233-45. DOI:10.1111/j.1600-0463.2005.apm_01.x
10. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Пероральные пробиотики: механизм двойного действия в коррекции дисбиозов. Что известно? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(Спецвыпуск):85-90 [Radzinsky VE, Solovieva AV, Kuznetsova OA, Smirnova TV. Oral probiotics: a dual action mechanism in correction of dysbiosis. What is known? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(Suppl.):85-90 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-85-90
11. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690-9. DOI:10.1038/nrg.2017.63
12. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(7):657-64. DOI:10.1111/j.1469-0691.2007.01688.x
13. Koirala R, Gargari G, Arioli S, et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-501 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol.* 2020;96(6):faa084. DOI:10.1093/femsec/faa084
14. Lu D, Yan J, Liu F, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(4):701-10. DOI:10.6133/apjcn.201912_28(4).0005
15. Мансурова А.С., Войццкий В.Е., Красильников С.Э., и др. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022;6(4):15-24 [Mansurova AS, Voitsitsky VE, Krasilnikov SE, et al. The role of probiotics in the correction of adverse events during chemotherapy in patients with ovarian malignancies. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022;6(4):15-24 (in Russian)]. DOI:10.31549/2542-1174-2022-6-4-15-24
16. El Hachem H, Sonigo C, Benard J, et al. Comparison of GnRH agonist and hCG for priming in vitro maturation cycles in cancer patients undergoing urgent fertility preservation. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208576. DOI:10.1371/journal.pone.0208576
17. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer – a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod.* 2020;35(4):929-38. DOI:10.1093/humrep/deaa029
18. Delattre S, Segers I, Van Moer E, et al. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: a feasibility study. *Hum Reprod.* 2020;35(11):2524-36. DOI:10.1093/humrep/deaa193
19. Wang X, Gook DA, Walters KA, et al. Improving fertility preservation for girls and women by coupling oocyte in vitro maturation with existing strategies. *Womens Health (Lond).* 2016;12(3):275-8. DOI:10.2217/whe-2016-0019

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU



Менопаузальная гормональная терапия: современные подходы к применению и назначению

С.В. Пауков[✉], С.А. Леваков, Н.А. Шешукова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся современных представлений о целевых группах для менопаузальной гормональной терапии, особенностях ее применения, и практические рекомендации по назначению менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальная гормональная терапия, дефицит эстрогенов, онкологические риски

Для цитирования: Пауков С.В., Леваков С.А., Шешукова Н.А. Менопаузальная гормональная терапия: современные подходы к применению и назначению. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):427–431. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202938

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Menopausal hormone therapy: modern approaches to use and prescription. A review

Sergei V. Paukov[✉], Sergei A. Levakov, Natalia A. Sheshukova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The paper presents a review of domestic and foreign literature on modern ideas about target groups for menopausal hormone therapy, the features of its use and practical recommendations for prescribing.

Keywords: menopause, menopausal hormone therapy, estrogen deficiency, cancer risks

For citation: Paukov SV, Levakov SA, Sheshukova NA. Menopausal hormone therapy: modern approaches to use and prescription. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):427–431. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202938

Вследствие общемировой тенденции к популяционному старению в настоящее время женщины среднего и пожилого возраста составляют значительную и растущую долю населения, поэтому проблемы старения имеют все большую актуальность как для врачей, так и для пациенток, с учетом того, что в 2020–2021 гг. во всем мире 657 млн женщин находились в возрасте 45–59 лет [1].

Здоровье в период менопаузы является важным аспектом здорового и успешного старения; известно, что у 85% женщин менопауза сопровождается развитием различных патологических состояний [2].

В соответствии с признанным стандартом концептуальной основой здоровой менопаузы является динамическое состояние вслед за необратимой потерей функций яичников с самовосприятием физического, физиологического и социального функционирования, позволяющее женщине достичь желаемой способности к адаптации и самоуправлению путем контроля за своим здоровьем. Эта концепция применима ко всем женщинам с момента вступления их в менопаузальный переход вне зависимости от естественного

или искусственного процесса снижения функций яичников [3].

В 2001 г. предложена международная клиничко-гормональная классификация этапов старения женской репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop). В 2011 г. она пересмотрена с учетом новых данных, полученных в результате многочисленных научных исследований, – STRAW+10. Согласно этой классификации можно выделить четыре периода климактерия: период менопаузального перехода (с развитием вариабельности менструальных циклов и до наступления менопаузы), сама менопауза (амеоррея в течение 12 мес), перименопауза (период менопаузального перехода плюс 12 мес после последней менструации) и постменопауза [4].

Постменопаузу можно подразделить на ранний и поздний периоды.

В раннем постменопаузальном периоде различают следующие фазы: +1a, +1b, +1c. Для этого периода характерно прогрессирующее увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона, снижение яичниками продукции эстрадиола, антимюллерова гормона и ингибина В. Эта фаза продолжает-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Пауков Сергей Вячеславович** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: paukov_s_v@staff.sechenov.ru

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Шешукова Наталия Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉] **Sergei V. Paukov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Sergei A. Levakov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia A. Sheshukova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

ся 5–8 лет, в течение которых чаще персистируют симптомы климактерического синдрома, в основном вазомоторные [5].

Для наступающего за ним позднего постменопаузального периода (+2) характерно снижение выраженности вазомоторных симптомов, но возможна и их длительная персистенция (в 15–18% случаев). В период поздней постменопаузы на первый план выходят признаки соматического старения [6].

Когда же можно поставить диагноз климактерического синдрома? В Клинических рекомендациях Минздрава России по менопаузе (2021 г.) перечислены возможные патогномоничные признаки климакса: это вазомоторные симптомы (приливы, повышенная ночная потливость, озноб), психоэмоциональные симптомы (депрессия, раздражительность, возбудимость, инсомния и нарушение когнитивных способностей), мочеполовые и сексуальные расстройства (диспареуния, зуд, жжение во влагалище, дизурические расстройства различной степени выраженности), а также скелетно-мышечная симптоматика (миалгии, артралгии).

Для постановки диагноза климактерического синдрома в настоящее время достаточно наличия факта аменореи в течение 12 мес или хотя бы одного симптома (или/и их сочетания) из наиболее часто проявляющихся, при этом такой симптом, как приливы, может сохраняться в течение более 10 лет после наступления менопаузы [7].

Для профилактики и лечения менопаузальных расстройств и рекомендуется назначение заместительной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). На сегодняшний день МГТ – «золотой стандарт» лечения климактерических расстройств согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе: NICE, EMAS, NAMS, IMS, POAG. Цель использования МГТ у женщин в пери- и постменопаузе – это не восстановление их репродуктивной функции, а частичное восполнение дефицита половых гормонов с использованием минимально-оптимальных доз гормональных препаратов для улучшения общего состояния женщины, купирования имеющихся климактерических симптомов и обеспечения профилактики поздних менопаузальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной, урогенитальной и других систем организма пациентки.

Увы, несмотря на активное продвижения данного вида профилактики и лечения менопаузальных расстройств, назначение МГТ в Российской Федерации еще недостаточно популярно. Так, по данным ряда отечественных авторов, при уровне назначения МГТ в развитых странах 3–4% женщин в возрасте 45–69 лет этот вид терапии в РФ назначается явно недостаточно: 1,3% женщин в возрасте 45–69 лет. Это в 5 раз меньше, чем необходимо, и в 3 раза меньше, чем в развитых странах! Если МГТ в РФ будет принимать столько же женщин, сколько в развитых странах, медико-демографический и экономический эффекты возрастут в 2,5 раза по сравнению с настоящим уровнем. При идеальном сценарии, т.е. при назначении МГТ в РФ всем женщинам с выраженными симптомами менопаузы (10,7% в возрасте 45–59 лет) и за вычетом тех, у кого имеются противопоказания к назначению этой терапии, эти эффекты возрастут в 4,8 раза!

Тем не менее немалому числу медицинских специалистов кажется логичным и безопасным решение избегать назначения МГТ, предполагая, что это определено не причиняет вреда, тогда как решение о назначении только эстрогена или прогестина может нести онкологические и тромбоземблические риски и даже привести к судебному разбирательству в случае потенциально связанного осложнения. Однако известно, что преждевременная менопауза и гипогонадизм сокращают продолжительность жизни женщин на годы из-за скелетных и сердечно-сосудистых последствий, и этот негативный эффект коррелирует с продолжительностью периода гипострогенемии [8].

Множество проведенных в последние десятилетия отечественных и зарубежных исследований достоверно показыва-

ли, что МГТ – это не только эффективное, но и безопасное лечение в период пери- и постменопаузы, которое предлагает больше преимуществ, чем недостатков для женщин до 60 лет или длительности менопаузы до 10 лет.

Тем не менее стоит учитывать и полученные данные о том, что истощение эстрадиола в результате овариэктомии или после менопаузы может снижать экспрессию генов, необходимых для эффективного расхода энергии и генов, участвующих в метаболизме жирных кислот, которые могут вызвать ожирение или метаболический синдром. Дефицит эстрогенов приводит к висцерально-абдоминальному ожирению (саркопеническое ожирение), для которого характерна быстрая прибавка массы тела, инсулинорезистентность, развитие артериальной гипертензии и дислипидемии, что существенно повышает риски возникновения сердечно-сосудистых катастроф [4, 9].

Помимо перечисленного 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечают симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульво-вагинальной атрофии (ВВА), которая по влиянию на снижение качества жизни сравнима с артритом, хронической обструктивной болезнью легких, астмой и синдромом раздраженного кишечника. Отмечено, что тяжелые формы ВВА/ГУМС – ранний маркер плохого общего состояния здоровья. В когорте ВВА значительно выше доля женщин с диагнозом стенокардии, остеопороза, мигрени, бессонницы и тревожных расстройств [10].

С учетом изложенного интересны результаты трех недавних проведенных проспективных исследований по МГТ, в которых изучались коронарные заболевания: DOPS (Danish Osteoporosis prevent Study), KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) и ELITE (Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol) показали эффективность МГТ для снижения риска менопаузальных осложнений. Так, были получены данные о том, что:

- входящие в состав МГТ эстрогены снижают частоту вазомоторных симптомов на 75%, а их интенсивность – на 87%, таким образом повышая качество жизни за счет устранения данной симптоматики;
- стандартная доза эстрогенов предотвращает потерю костной массы за счет ингибирования активности остеокластов (но не является 1-й линией лечения остеопороза, это – профилактика);
- МГТ снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа;
- МГТ снижает риск метаболических нарушений: значительно снижается накопление абдоминального жира с развитием саркопенического ожирения;
- МГТ снижает риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у здоровых женщин в течение 10 лет менопаузы [11].

Известно, что эстрадиол играет ключевую роль в нейробиологии старения, отчасти из-за обширной взаимосвязи нервной и эндокринной систем. Этот аспект старения имеет фундаментальное значение для женского мозга, поскольку у всех женщин наблюдается снижение уровня циркулирующего эстрадиола в среднем возрасте, после менопаузы. Учитывая важность эстрадиола для функционирования мозга, неудивительно, что до 80% женщин в перименопаузе и постменопаузе сообщают о неврологических симптомах, включая изменения в терморегуляции (вазомоторные симптомы), настроении, сне и когнитивных функциях вплоть до развития болезни Альцгеймера (накопление β -амилоида в мозге женщин в постменопаузе увеличивается в 3–4 раза по сравнению с накоплением в репродуктивном периоде).

Некоторые авторы утверждают, что МГТ, назначаемая здоровым женщинам в перименопаузе и в начале постменопаузы в возрасте до 60 лет в течение примерно 5 лет, может быть рекомендована для поддержки когнитивных функций с тщательным учетом других рисков. Появляется все больше

доказательств того, что применение МГТ в период ранней менопаузы и при наличии симптомов может помочь сохранить неврологическое здоровье и снизить риск развития болезни Альцгеймера [12].

Сходные данные о высокой эффективности МГТ в отношении профилактики рисков осложнений в постменопаузе получены и в исследованиях отечественных авторов. Показано, что своевременно и правильно подобранная МГТ способна: предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риск перелома шейки бедра на 30%, снизить риск развития сахарного диабета на 30%, снизить смертность от сердечно-сосудистых осложнений на 12–54% и при этом снизить общую смертность на 31% среди женщин в возрасте 50–59 лет, а также снизить риск развития рака кишечника, легких, печени [13, 14].

Интересные результаты получены при оценке течения вирусной инфекции COVID-19 у больных, находящихся на МГТ. Недавно проведенное популяционное исследование (151 193 реципиента с МГТ и 152 637 – без МГТ) зафиксировало значительно более низкие риски неблагоприятного исхода COVID-19 для женщин на МГТ (95% доверительный интервал 0,05–0,94). В ретроспективном исследовании МГТ снижала риск летальных исходов у женщин старше 50 лет более чем на 50%!

Другое ретроспективное исследование, проведенное в Швеции, также подтвердило снижение смертности от COVID-19 среди получающих МГТ в постменопаузе, что может объясняться стимулированием эстрогенами и прогестагенами иммунных клеток организма, при этом показано снижение продукции провоспалительных факторов (интерлейкина – ИЛ-1, 6, 8, фактора некроза опухоли α , CCR2 и др.) и повышение выработки противовоспалительных агентов (ИЛ-4, 10, 27, Annexin A1), что предотвращает развитие цитокинового шторма при COVID-19 и способствует снижению смертности от этой инфекции [15–17].

Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации акушеров-гинекологов (2020 г.) показаниями для проведения МГТ являются:

- вазомоторные симптомы с нарушениями сна, изменением настроения;
- симптомы генитоуринарного синдрома, диспареуния;
- снижение качества жизни, связанное с климактерием: артралгии, миалгии, ухудшение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза, билатеральная овариэктомия;
- профилактика и лечение остеопороза в постменопаузе.

Противопоказаниями к МГТ, согласно современным рекомендациям, считаются:

- кровотечения из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы – РМЖ (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстрогенозависимые злокачественные новообразования (эндометрия, матки, яичников);
- острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные или венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен голени);
- тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения;
- наличие миомы матки с субмукозным расположением узлов;
- наличие полипа эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия;
- прогестагенозависимые новообразования (например, менингиома) [6].

Как уже сказано, одной из причин недостаточного применения МГТ в нашей стране является онкобоязнь при назначении гормонов у возрастных пациенток. Тем не менее мнения ученых об этом различаются. Основываясь на исследовании литературы, ряд авторов группируют опухоли в отношении онкологического риска правильно подобранной МГТ у выживших после рака следующим образом:

- «МГТ является благоприятной»: рак эндометрия 1-го типа, аденокарцинома шейки матки, гематологические злокачественные новообразования, локальная злокачественная меланома кожи, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак;

- «ЗГТ нейтральна»: у носителей мутации *BRCA 1/2* без рака, при раке эндометрия 2-го типа, карциносаркоме матки и аденокарциноме, некоторых видах рака яичников, плоскоклеточном раке шейки матки, влагалища и вульвы, пролактиноме, раке почек, раке поджелудочной железы и раке щитовидной железы;

- «ЗГТ относительно противопоказана» по различным причинам: лейомиосаркома, некоторые виды опухоли яичников, опухоли головного мозга, запущенная метастатическая злокачественная меланома, рак легких, рак желудка, рак мочевого пузыря;

- «ЗГТ является неэффективной и, следовательно, противопоказана»: рак молочных желез, саркома стромы эндометрия, менингиома, глиома, положительный к гормональным рецепторам рак желудка и мочевого пузыря.

В актуальных обзорах литературы имеется немало упоминаний о том, что правильно подобранная МГТ имеет много положительных эффектов на риски развития различных опухолей:

- МГТ снижает частоту В-клеточных неходжкинских лимфом у женщин в постменопаузе и имеет либо нейтральное влияние на злокачественные гематологические заболевания, либо положительное;

- МГТ имеет положительное влияние на частоту развития колоректального рака;

- МГТ снижает развитие гепатоцеллюлярного рака: сильное антиоксидантное действие эстрогенов предотвращает фиброз – ключевой фактор в развитии рака печени;

- МГТ либо не увеличивает рецидивы эпителиального рака яичников, либо же значительно повышает выживаемость пациенток. Рак шейки матки, опухоли почек, рак поджелудочной и щитовидной желез не являются противопоказанием к назначению МГТ;

- **НО!** МГТ противопоказана при: раке молочных желез, лейомиосаркоме и саркоме эндометрия, опухолях головного мозга (менингиоме, глиоме), раке легких, мочевого пузыря, меланоме и раке желудка, что подтверждает данные, указанные в Клинических рекомендациях Минздрава России и РОАГ по менопаузе (2020–2021 гг.) [6, 7, 18].

Немалое значение в прогнозе онкологических рисков в постменопаузе, особенно риска развития РМЖ на фоне комбинированной МГТ, имеет правильный выбор прогестагенового компонента лечения. В проведенном в Финляндии в 2009 г. когортном исследовании при изучении 50 210 женщин старше 50 лет, получавших МГТ в течение 5 лет, показано, что средние показатели риска развития РМЖ были минимальными при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном (риск 1,3 при величине риска в популяции 1,0), затем следовали комбинации Е2 с медроксипрогестерона ацетатом (1,64), норэтистерона ацетатом (2,03) и прочими гестагенами (2,07). Таким образом, МГТ с дидрогестероном не показала увеличения риска РМЖ и делает назначение комбинированной терапии более безопасной [19, 20], а в отечественных клинических рекомендациях РОАГ указывается, что «микронизированный прогестерон и дидрогестерон в наименьшей мере ассоциированы с риском развития РМЖ по сравнению с другими прогестагенами» [6].

В настоящее время на этапе постановки диагноза климактерического синдрома согласно Клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерические состояния у женщин» (2021 г.) рекомендовано проведение следующего обследования пациенток:

1. Визуальное обследование. Включает в себя как бимануальное влагалищное исследование, так и пальпацию молочных желез. Учитывая возрастающую частоту ожирения в период менопаузы, рекомендовано провести измерение окружности талии (<80 см – ожирение), а также вычисление индекса массы тела.

2. Стандартное цитологическое обследование шейки матки (жидкостная цитология, ПАП-тест + полимеразная цепная реакция на вирус папилломы человека типов высокого канцерогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, а при необходимости также относительно высокого канцерогенного риска – 26, 30, 53, 66, 68, 69, 70, 83, 85, 97).

3. Определение pH вагинального секрета.

4. Лабораторное обследование: исследование уровня гормонов крови (фолликулостимулирующего, тиреотропного гормона, пролактин – по показаниям).

5. Измерение уровня 25-ОН витамина D в крови (при факторах риска развития остеопороза).

6. Инструментальное обследование:

- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия);

- ультразвуковое исследование органов малого таза;

- маммография в двух проекциях (у женщин от 40 до 75 лет 1 раз в 2 года) [6, 21].

Для достижения максимального эффекта от проводимой заместительной МГТ следует соблюдать условия ее безопасности («безопасность лекарственного средства – это степень его влияния на органы и системы организма» – GCP General Guidelines, Geneva, 1991). К этим условиям можно отнести прежде всего индивидуальный подход к каждой пациентке – это является приоритетным при выборе тактики лечения климактерических расстройств. Учитывая современную концепцию персонализации МГТ, врач должен персонализировать ее с учетом факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочных желез, постменопаузального остеопороза и коморбидных состояний, т.е. необходим подбор минимальной эффективной дозировки гормонов, определение лекарственной формы препаратов МГТ (пероральные, трансдермальные) и использование режима назначения лечения с учетом возраста, стадии репродуктивного старения (STRAW+10) и потребностей самой пациентки.

В настоящее время в РФ зарегистрированы формы комбинированных пероральных препаратов для проведения МГТ в циклическом и непрерывном режиме, а также трансдермальные формы в виде пластырей и гелей. Для назначения в циклическом режиме доступны препараты, содержащие стандартную дозу (2 мг) эстрадиола: эстрадиола гемигидрат 2 мг/дидрогестерон 10 мг; эстрадиола валерат 2 мг/левоноргестрел 150 мкг; эстрадиола валерат 2 мг/норгестрел 500 мкг; эстрадиола валерат 2 мг/ципротерона ацетат 1 мг. При этом большинством международных экспертных сообществ по менопаузе (BMS, EMAS, IMS, POAG и AMS) в качестве гестагена при МГТ указан именно дидрогестерон 10 мг, который занимает первую позицию в их клинических рекомендациях (2020–2021 гг.) [1, 22–25].

В непрерывном режиме используются: эстрадиола гемигидрат 1 мг/дидрогестерон 5 мг; эстрадиола гемигидрат 1 мг/дроспиренон 2 мг; эстрадиола гемигидрат 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; эстрадиола гемигидрат 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг; тиболон 2,5 мг. Согласно опросам женщин преимуществом непрерывной МГТ является удобство ее использования: отсутствие необходимости тщательного контроля приема препаратов, а также отсутствие менструальноподоб-

ной реакции. Непрерывный прием комбинации E2/дидрогестерон также улучшает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и способствует профилактике остеопороза, что весьма актуально: в РФ при переломах шейки бедра в течение первого года смертность составляет 40%, а 60% становятся инвалидами.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании продолжительностью 1 год с участием 214 здоровых женщин в постменопаузе показано, что после 6 мес непрерывной МГТ у всех женщин наблюдалось значительное увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходным уровнем. Через 12 мес лечения наблюдалось дальнейшее улучшение как МПКТ поясничного отдела позвоночника, так и МПКТ бедренной кости [26].

Для трансдермального применения можно рекомендовать назначение 0,75 мг эстрадиола гемигидрата 0,06% накожного геля (1,5 г), а также 50 мкг/сут эстрадиола – накожный пластырь 1 раз в 7 дней. При мочеполовом синдроме в период менопаузы, который не купируется негормональными средствами, показано лечение низкими дозами вагинальных эстрогенов в виде кремов, таблеток и свечей или же других методов гормональной терапии (например, дегидроэпиандростерона, вагинального тестостерона) [27].

Согласно временной гипотезе «терапевтического окна» старт МГТ лучше начинать до 60 лет и при длительности менопаузы менее 10 лет, т.е. оптимальное время старта МГТ – период менопаузального перехода и/или первые 5 лет менопаузы, а индивидуальный подход к выбору МГТ охватывает учет таких факторов, как наличие или отсутствие матки, пути введения МГТ, оценка степени тяжести сопутствующих заболеваний и выраженности имеющихся климактерических симптомов [2]. В заявлении Североамериканского общества по менопаузе (NICE) по назначению МГТ (2022 г.) сказано, что для женщин моложе 60 лет или менее 10 лет менопаузы, при отсутствии противопоказаний, соотношение пользы и риска является благоприятным для лечения приливов и профилактики остеопороза. МГТ более чем через 10 лет после начала менопаузы или в возрасте старше 60 лет: соотношение риск/польза менее благоприятно из-за более высоких абсолютных рисков ишемической болезни сердца, инсульта, венозной тромбоэмболии и деменции.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что начинать МГТ рекомендуется с низкой дозы гормонов (0,5–1,0 мг эстрадиола), так как ультранизкодозированные эстрогены столь же эффективны, но имеют более благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартными дозами МГТ. Также следует подобрать и современный метаболически нейтральный гестаген для предотвращения гиперплазии эндометрия у пациенток с сохраненной маткой. Указывается, что при применении системной МГТ необходим периодический контроль гормонов крови.

Стоит отметить, что после назначения МГТ оценка ее эффективности и приемлемости проводится через 1–2 мес после начала терапии, далее – каждые 6 мес в течение первого года терапии, затем – 1 раз в год на фоне приема МГТ [27].

В настоящее время рекомендованы следующие алгоритмы назначения МГТ с учетом периода менопаузы. Отмечена более высокая терапевтическая эффективность начала лечения в период менопаузального перехода.

Для старта МГТ в перименопаузе: при выборе циклической комбинированной МГТ рекомендована для начала низкодозированная терапия 1 мг E2/5 мг дидрогестерона. При сохранении менопаузальных симптомов в течении 1–2 мес пациентка переводится на стандартную дозу МГТ: 2 мг E2/10 мг дидрогестерона.

Схема начала применения МГТ в постменопаузе: начинают с низкодозированной терапии 1 мг E2/5 мг дидрогестерона в течение 3–5 лет, после чего проводится клиническое обследование и оценка терапевтической эффективности. При

позитивной оценке можно перевести пациентку на ультранизкодозированную МГТ – 0,5 мг E2/2,5 мг дидрогестерона. При этом оценка эффективности терапии проводится 1 раз в год в обязательном порядке.

Также в постменопаузе возможен и старт с ультранизкой дозы: назначение ультранизкодозированной МГТ 0,5 мг E2/2,5 мг дидрогестерона. Оценка эффективности проводится через 1–2 мес, при недостаточном терапевтическом эффекте рекомендован переход на низкодозированную терапию 1 мг E2/5 мг дидрогестерона [28, 29].

В заключение хочется отметить, что, согласно современному подходу к применению заместительной менопаузальной терапии, длительность проведения МГТ не ограничена конкретными сроками и зависит прежде всего от таких факторов, как цели ее назначения, эффективность проводимого лечения и приемлемость для пациентки. При этом необходимо ежегодно проводить оценку соотношения пользы и риска на фоне приема МГТ с решением вопроса о целесообразности продолжения лечения, прекращения лечения или перевода пациентки на ультранизкодозированную комбинированную терапию [28].

Таким образом, обобщая вышеизложенное, можно заключить, что на сегодняшний день МГТ остается наиболее эффективным и безопасным методом лечения менопаузальных симптомов, улучшения качества жизни пациенток. При назначении МГТ необходим индивидуальный подбор препаратов с учетом имеющихся настоящих и потенциальных рисков. Рассмотрение МГТ должно быть частью общей стратегии взаимодействия гинеколога-клинициста с пациентками, включающей рекомендации не только по применению МГТ, но и по здоровому образу жизни: соответствующей диеты, физических упражнений, отказа от курения для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- EMAS press release: Menopause in the workplace must become a global policy, 2020.
- Драбкина Ю.С. Менопаузальная гормональная терапия: новый взгляд на старые проблемы. *Медицинский совет.* 2019;(13):138-41 [Drabkina Yu.S. Menopausal hormone therapy: new look at old problems. *Meditsinskiy sovet.* 2019;(13):138-41 (in Russian)].
- Jaspers L, Daan NM, van Dijk GM, et al. Health in Middle-Aged and Elderly women: a conceptual framework for healthy menopause. *Maturitas.* 2015;81(1):93-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2015.02.010
- Goyal S, Baruah M, Devi R, Jain K. Study on relation of metabolic syndrome with menopause. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):55-60. DOI:10.1007/s12291-012-0243-6.
- Harlow SD, Gass M, Hall IE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing an unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012;15(2):105-14.
- Менопауза и климактерические состояния у женщин. Клинические рекомендации РОАГ, КР117, 2021 [Menopauza i klimaktericheskie sostoiianiia u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii ROAG, KR117, 2021 (in Russian)].

- Менопауза и климактерические состояния у женщин. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021 [Menopauza i klimaktericheskie sostoiianiia u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *Оргздрав.* 2020;6(4):23-53 [Ulumbeкова GE, Khudova Iu. Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo efekta pri prieme menopauzal'noi gormonal'noi terapii. *Orgzdrav.* 2020;6(4):23-53 (in Russian)].
- Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литера, 2008 [Smetnik VP. Meditsina klimakterii. Moscow: Litera, 2008 (in Russian)].
- Krichman MI. American-European difference in views on vulvo-vaginal atrophy. *Menopausal.* 2016;19:252-5.
- Academic Committee of the Korean Society of Menopause; Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guideline. *J Menopausal Med.* 2020;26(2):69-92. DOI:10.6118/jmm.20000
- Jett S, Shelbaum E, Jang G, et al. Ovarian steroid hormones: A long overlooked but critical contributor to brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:948219. DOI:10.3389/fnagi.2022.948219
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М., и др. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль, 2010 [Sukhikh GT, Smetnik VP, Il'ina LM, et al. Prakticheskie rekomendatsii. Vedenie zhenshchin v peri- i postmenopauze. Yaroslavl, 2010 (in Russian)].
- Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.М., и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. М.: Минздрав России, 2018 [Tkacheva ON, Dobrokhotoва luE, Dudinskaya EM, et al. Profilaktika prezhdevremennogo starenia u zhenshchin. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Minzrav Rossii, 2018 (in Russian)].
- Averyanova M, Vishnyakova P, Yakushevskaya O, et al. Sex hormones and immune system: Menopausal Hormone Therapy in the context of COVID-19 pandemic. *Front Immunol.* 2022;13:928171. DOI:10.3389/fimmu.2022.928171
- Costaira R, Lee KA, Murray B, et al. Estrogens and COVID-19 symptoms: association with women from the COVID-19 study. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257051. DOI:10.1371/journal.pone.0257051
- Sund M, Forneca-Rodrigues O, Josephman A, et al. Association between pharmaceutical modulation of estrogen in postmenopausal women in Sweden and death causes due COVID-19: a cohort study. *BMJ Open.* 2022;2(2):e053032. DOI:10.1136/bmjopen-2021-053032
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63-78.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O, et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-progestagen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):65-79. DOI:10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6
- Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;18(371). DOI:10.1515/hmbci-2018-0019
- Arbin N, Tomassino M, Depuidt C, Deliner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol.* 2014;243:431-5.
- Baber RG, 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
- BMS Handbook. 6th ed. London. 2020.
- EMAS resource area on menopause in the workplace. Available at: <https://www.emas-online.org/emas-and-menopause-in-the-workplace-2021>. Accessed: 20.01.2021.
- EMAS 2021 Global Recommendations on Menopause in the Workplace.
- Greenwald MV, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17-beta estradiol in prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effect. *Menopause.* 2015;12(6):741-8. DOI:10.1097/01.gme.0000184425.73567.12
- The 2022 hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;28(9):767-70.
- Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., и др. Алгоритм применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:210-21 [Ashrafiyan LA, Balan VE, Baranov II, et al. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of peri- and postmenopause. Joint position statement of RSOG RAM, AGE, RAOP experts. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;3:210-21 (in Russian)].
- Australian Menopause Society. Available at: <https://www.Menopause.org.au/hp/management/early-menopause>. Accessed: 20.01.2021.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

07.02.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Энурез в детстве и клиническое течение гиперактивного мочевого пузыря у женщин

И.В. Кузьмин[✉], М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) и энурез – одни из самых частых причин нарушения мочеиспускания соответственно у взрослых и детей. Факторы патогенеза ГМП и энуреза во многом совпадают. Среди взрослых с ГМП большая доля пациентов с энурезом в анамнезе. **Цель.** Изучить особенности клинического течения ГМП у женщин с энурезом в детстве.

Материалы и методы. В исследование включены 212 женщин с ГМП (средний возраст 54,1±0,8 года), которые в зависимости от наличия энуреза в детстве были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включена 41 (19,3%) больная с энурезом в детстве, во 2-ю группу – 171 (80,7%) женщина без энуреза в анамнезе. Всем больным выполняли комплексное уродинамическое исследование.

Результаты. Выраженность клинических симптомов ГМП не различалась у больных 1 и 2-й групп. Предикторами более тяжелого клинического течения ГМП и большей вероятности развития ургентного недержания мочи были наличие немонаосимптомной формы энуреза и возраст прекращения энуреза 10 лет и старше. У женщин из 1-й группы также отмечена большая частота выявления детрузорной гиперактивности по сравнению со 2-й группой (29,3% vs 10,5%).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии связи между энурезом в детстве и клиническим течением ГМП у взрослых женщин.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, детрузорная гиперактивность, энурез, ургентное недержание мочи

Для цитирования: Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Энурез в детстве и клиническое течение гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Consilium Medicum. 2024;26(7):432–436. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202899

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Childhood nocturnal enuresis and clinical course of overactive bladder in women

Igor V. Kuzmin[✉], Margarita N. Slesarevskaya, Salman Kh. Al-Shukri

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Overactive bladder (OAB) and nocturnal enuresis are among the most common causes of urinary dysfunction in adults and children, respectively. The pathogenesis factors of OAB and nocturnal enuresis largely coincide. Among adults with OAB, a large proportion of patients have a history of nocturnal enuresis.

Aim. To study the features of the clinical course of OAB in women with childhood nocturnal enuresis.

Materials and methods. The study included 212 women with OAB (mean age 54.1±0.8 years), who were divided into two groups depending on the presence of the history of childhood nocturnal enuresis. Group 1 included 41 (19.3%) patients with childhood nocturnal enuresis, group 2 included 171 (80.7%) women without a history of childhood nocturnal enuresis. All patients underwent a comprehensive urodynamic study.

Results. The severity of clinical symptoms of OAB did not differ between patients of groups 1 and 2. Predictors of a more severe clinical course of OAB and a greater likelihood of developing urge incontinence were the presence of a non-monosymptomatic form of enuresis and an age of cessation of enuresis of 10 years or older. Women from group 1 also showed a higher incidence of detrusor overactivity compared to group 2 (29.3% vs 10.5%).

Conclusion. The results of the study indicate a connection between childhood nocturnal enuresis and the clinical course of OAB in adult women.

Keywords: overactive bladder, detrusor overactivity, nocturnal enuresis, urge incontinence

For citation: Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Al-Shukri SKh. Childhood nocturnal enuresis and clinical course of overactive bladder in women. Consilium Medicum. 2024;26(7):432–436. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202899

Введение

Под гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) понимают расстройство накопительной функции мочевого пузыря (МП), проявляющееся императивными позывами на мочеиспускание с ургентным недержанием мочи (НМ) или без

него и чаще всего сопровождающееся учащением мочеиспускания в отсутствие инфекционных и других явных поражений МП [1]. В отличие от детрузорной гиперактивности, которую выявляют во время уродинамического исследования, наличие ГМП устанавливают на основании клиниче-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузьмин Игорь Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: kuzminigor@mail.ru; SPIN-код: 2684-4070

Слесаревская Маргарита Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 9602-7775

Аль-Шукри Сальман Хасунович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 2041-8837

[✉]Igor V. Kuzmin – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: kuzminigor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus ID: 56878681300

Margarita N. Slesarevskaya – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-4911-6018; Scopus ID: 57196117211

Salman Kh. Al-Shukri – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-4857-0542; Scopus ID: 6601962854

ских проявлений. Частота ГМП велика и составляет у взрослых женщин, по разным оценкам, от 15 до 28%, превышая таковую у мужчин [2]. ГМП и инфекции мочевыводящих путей являются двумя наиболее частыми причинами нарушений мочеиспускания у женщин [3]. Обусловленные ГМП жалобы крайне негативно влияют практически на все аспекты качества жизни больных.

Появление симптомов ГМП может быть обусловлено различными неврологическими заболеваниями, а при их отсутствии данное состояние рассматривают как идиопатическое. Изучению причин развития этой формы ГМП посвящено множество исследований, однако полной ясности в данном вопросе пока еще не достигнуто. Можно утверждать патогенетическое разнообразие ГМП. В качестве факторов патогенеза ГМП у женщин рассматривают метаболический синдром, эмоциональные и аффективные расстройства, дефицит половых гормонов, изменение микробиоты мочи, субклинические дисфункции вегетативной нервной системы [4].

В развитии ГМП не исключается роль наследственных факторов, которые играют роль и в патогенезе другого патологического состояния – энуреза [5]. Под этим термином понимается НМ во время ночного сна в возрасте, когда должен установиться контроль над функцией мочевыводящих путей, т.е. старше 5 лет [6, 7]. Распространенность энуреза в общей популяции 5-летних детей составляет 15–20% и снижается примерно на 15% в год, у взрослых частоту энуреза оценивают в 0,5–1,5% [7–9]. Основными причинами развития энуреза считают задержку созревания центральной нервной системы, дисфункции МП, в частности снижение его емкости и повышение сократительной активности, расстройства сна и пробуждения, аномальный циркадный ритм секреции антидиуретического гормона, причем все эти факторы могут сочетаться и быть генетически детерминированными [7, 10].

Многие факторы патогенеза энуреза и ГМП у взрослых совпадают. В этой связи представляется актуальным исследовать наличие связи между энурезом и клиническим течением ГМП у взрослых.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения ГМП у женщин, страдавших в детстве энурезом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 212 женщин с ГМП (средний возраст 54,1±0,8 года), у 136 (64,1%) из которых отмечалось ургентное НМ. Средний возраст появления симптомов ГМП составил 47,0±0,9 года, а средняя их продолжительность к началу исследования – 6,9±0,4 года. В настоящем исследовании мы руководствовались определением ГМП, рекомендованным Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society – ICS) [1], и включали в него только тех больных, которые могли точно ответить на вопросы о наличии или отсутствии энуреза в детстве. Критериями не включения в исследование были острые или обострение рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей, нарушение оттока мочи из МП, стрессовое НМ, нейрогенные дисфункции мочеиспускания, синдром хронических тазовых болей, ботулинотерапия и хирургические вмешательства на органах малого таза в анамнезе, прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию нижних мочевыводящих путей, менее чем за 2 нед до обследования, полиурия.

Всем пациентам проводили комплексное урологическое обследование для исключения какой-либо другой патологии, которая могла влиять на функцию нижних мочевыводящих путей. При сборе анамнеза особое внимание уделяли наличию энуреза в детстве и возрасту его окончания. Оценку выраженности симптоматики проводили на основании оценки дневников мочеиспускания, которые пациенты заполняли в течение 3 сут подряд. В этих дневниках

Таблица 1. Выраженность симптомов ГМП у женщин в зависимости от наличия энуреза в детстве, М±m (n=212)

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=171)
Число мочеиспусканий за 3 сут	36,2±1,8	36,6±1,0
Число императивных позывов на мочеиспускание за 3 сут	8,1±1,2	9,9±0,7
Число эпизодов ургентного НМ за 3 сут	3,4±0,9	3,3±0,4

Примечание. Для всех пар признаков различия статистически незначимы ($p>0,1$).

регистрировали частоту мочеиспусканий, императивных позывов на мочеиспускание и эпизодов НМ. Всем пациентам выполняли комплексное уродинамическое исследование в соответствии с рекомендациями Комитета по стандартизации ICS [11].

В зависимости от наличия энуреза в детстве больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу (n=41, 19,3%) включены женщины с ГМП, страдавшие энурезом в возрасте 5 лет и старше, во 2-ю группу (n=171, 80,7%) – больные с ГМП без энуреза в анамнезе.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ Excel и Статистика 12.0. Результаты вычислений представлены в формате М±m для числовых показателей и n (%) для значений частот. Для оценки достоверности различия средних значений применяли параметрический критерий Стьюдента. Статистическую значимость различия частот оценивали с помощью критерия χ^2 . Нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

Результаты

На момент обследования симптоматика энуреза отмечалась только у 3 (7,3%) больных 1-й группы. У остальных 38 (92,7%) больных энурез прекратился в возрасте от 6 до 16 лет, причем у 25 (65,8%) – в возрасте 10 лет и младше.

Клинические проявления ГМП (частое мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание с ургентным НМ или без него) с самого детства, по крайней мере с 5-летнего возраста, беспокоили 36 (17,0%) из 212 наблюдаемых женщин с ГМП. При этом среди 41 пациентки 1-й группы таковых было 21 (51,2%), а среди 171 больной 2-й группы – 15 (8,8%), различие статистически достоверно ($\chi^2=42,27$; $p<0,001$). Наличие других жалоб, помимо ночного НМ, указывает на немоносимптомную форму энуреза. У 19 (90,5%) из 21 такой пациентки во взрослом возрасте отмечалось ургентное НМ, тогда как при моносимптомном энурезе ургентное НМ было только у 9 (60%) из 15 больных ($\chi^2=4,7$; $p=0,031$). Приведенные данные свидетельствуют о наличии связи между формой энуреза в детстве и клиническим течением ГМП у взрослых.

В то же время само наличие энуреза в детстве не влияло на частоту ургентного НМ у взрослых женщин с ГМП. На энурез в детстве указали 27 (19,8%) из 136 больных с ГМП с ургентным НМ и 14 (18,4%) из 76 пациентов с ГМП без ургентного НМ ($p>0,1$). Также не выявлено различий в выраженности основных клинических симптомов ГМП – частоты мочеиспусканий, императивных позывов и эпизодов ургентного НМ. Об этом свидетельствуют данные дневников мочеиспускания, представленные в табл. 1.

В ходе выполнения настоящего исследования проведено сравнение результатов уродинамических исследований у женщин с ГМП в зависимости от наличия у них энуреза в детстве (табл. 2).

Значения цистометрических показателей, характеризующих чувствительность МП (емкости МП к моменту появления первого, нормального и сильного позывов на мочеиспускание, максимальной цистометрической емкости), у больных 1 и 2-й групп статистически значимо не различа-

Таблица 2. Результаты уродинамических исследований у женщин с ГМП 1 и 2-й групп, M±m

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=171)	p
<i>Показатели чувствительности МП (n=212)</i>			
Объем МП к первому позыву на мочеиспускание, мл	68,5±5,3	69,0±3,0	>0,1
Объем МП к нормальному позыву на мочеиспускание, мл	102,3±5,7	104,9±3,4	>0,1
Объем МП к сильному позыву на мочеиспускание, мл	148,6±7,9	155,0±4,3	>0,1
Максимальная цистометрическая емкость МП, мл	203,4±8,8	205,6±4,5	>0,1
<i>Показатели сократительной активности детрузора в фазу наполнения (n=30)</i>			
Наличие детрузорной гиперактивности, абс. (%)	12 (29,3)	18 (10,5)	$\chi^2=9,56$; $p=0,002$
Объем наполнения МП при первом НСД, мл	69,1±5,9	72,3±6,1	>0,1
Объем наполнения МП при максимальном НСД, мл	147,5±6,2	150,8±6,0	>0,1
Давление детрузора при первом НСД, см H ₂ O	47,2±3,5	36,6±3,8	t=2,05; $p=0,045$
Давление детрузора при максимальном НСД, см H ₂ O	52,2±4,0	43,4±3,9	>0,1

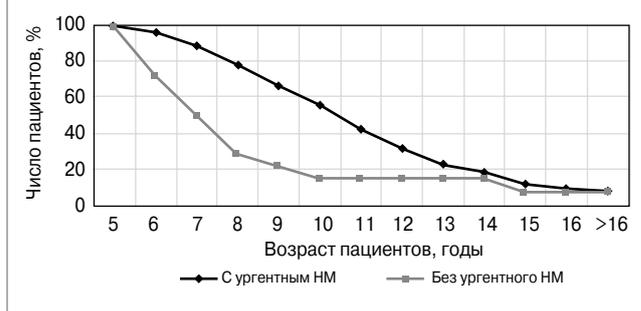
лись. При этом отмечены различия в показателях, относящихся к непроизвольной активности детрузора. У больных 1-й группы по сравнению с представителями 2-й группы не только достоверно чаще выявляли детрузорную гиперактивность, но у них было выше детрузорное давление во время первого непроизвольного сокращения детрузора (НСД). При этом по остальным параметрам НСД различий между представителями двух групп не выявлено.

Следующим этапом исследования было изучение влияния возраста прекращения энуреза в детстве на показатели клинического течения ГМП. Из 41 пациентки с ГМП с энурезом в детском возрасте у 38 (92,7%) ночное НМ прекратилось в возрасте от 6 до 16 лет и только у 3 (7,3%) женщин продолжалось и во взрослом возрасте. Возраст окончания энуреза у наблюдаемых нами 38 пациенток составил $9,9 \pm 1,2$ года. Из 38 пациенток, которые избавились от энуреза, ургентное НМ наблюдалось у 26 (68,4%) больных, а ГМП без ургентного НМ – у 12 (31,6%) женщин. В зависимости от наличия или отсутствия во взрослом возрасте ургентного НМ эти пациентки разделены на 2 подгруппы – соответственно 1А и 1Б. На рис. 1 представлены данные о возрасте окончания энуреза у представителей этих двух подгрупп. Оказалось, что 15 (57,7%) из 26 больных подгруппы 1А избавились от энуреза до 10-летнего возраста, тогда как в подгруппе 1Б таковых оказалось абсолютное большинство – 10 (83,3%) из 12. Таким образом, нами отмечена следующая закономерность: чем позже в детстве прекратился энурез, тем выше вероятность появления среди симптомов ГМП ургентного НМ. Более поздний возраст окончания энуреза оказался связан также с большей тяжестью ургентного НМ. Об этом свидетельствовали результаты корреляционного анализа, согласно которым между возрастом окончания энуреза и частотой ургентного НМ у взрослых женщин с ГМП имеется положительная корреляционная связь ($r=0,38$; $p<0,05$).

Обсуждение

Изучению связи между функциональными нарушениями со стороны нижних мочевыводящих путей у детей, в том числе энуреза, и расстройствами мочеиспускания у взрослых посвящено множество исследований. Значительная часть из них относится к анализу влияния энуреза на развитие нектурии у взрослых. Связь между этими двумя состояниями можно считать доказанной [12, 13]. В каче-

Рис. 1. Число больных с энурезом в разные возрастные периоды в зависимости от наличия (1А) или отсутствия (1Б) ургентного НМ впоследствии (n=38).



стве возможных причин нектурии у взрослых с энурезом в анамнезе рассматривают дисфункции МП и ночную полиурию [14, 15]. Также во многих работах исследовали связь между энурезом и развитием ГМП у взрослых. Большинство авторов однозначно свидетельствуют о ее наличии [16–18]. Так, M. Fitzgerald и соавт. (2006 г.) в обширном исследовании, в котором приняли участие 2109 женщин в возрасте от 40 до 69 лет, показали большую частоту развития ГМП у взрослых, страдавших в детстве энурезом [17]. Сходные данные привели A. Foldspang и соавт. (1994 г.), опросившие 2613 респондентов и установившие большую вероятность появления у женщин с энурезом в детстве ургентного НМ [16]. В то же время другие авторы не связывают сам факт наличия энуреза в детстве с развитием симптомов ГМП у взрослых, указывая на более сложную связь между этими двумя состояниями [19]. В проведенном нами исследовании мы не изучали вероятность развития ГМП у пациентов с энурезом в детстве, а исследовали особенности клинического течения ГМП при наличии или отсутствии ночного НМ в детском возрасте. Хотя в нашем исследовании частота энуреза у пациенток с ГМП составила 19,3%, что больше, чем в общей популяции, мы не получили доказательств влияния самого факта наличия энуреза в анамнезе на клиническое течение ГМП. Частота энуреза у женщин с ГМП с ургентным НМ и без него была практически одинаковой – 19,8 и 18,4% соответственно. Также не установлено различий в выраженности симптоматики ГМП (частоты мочеиспусканий, императивных позывов на мочеиспускание и эпизодов ургентного НМ) в зависимости от наличия энуреза в анамнезе. В то же время мы выявили характеристики энуреза, которые можно рассматривать в качестве предикторов более тяжелого течения ГМП у женщин. Во-первых, это немоносимптомный энурез. Показано, что при этой форме энуреза вероятность ургентного НМ у женщин с ГМП достоверно выше, чем при моносимптомной форме, – 90,5 и 60% соответственно. Вторым важным фактором оказался возраст прекращения энуреза. Так, если ребенок избавился от энуреза в возрасте до 10 лет, то ургентное НМ осложняло клиническое течение ГМП у 57,7% женщин, а если в возрасте 10 лет и старше – то уже в 83,3% случаев. Также нами установлена достоверная положительная корреляция между возрастом окончания энуреза и частотой ургентного НМ.

Полученные нами результаты сходны с данными, представленными S. Akashi и соавт. (2014 г.). На большом клиническом материале (2555 человек) авторы показали, что риск развития ГМП и выраженность его клинических проявлений возрастает, если энурез не прекратился до 12-летнего возраста [20]. По мнению D. Kuh и соавт. (1999 г.), важным прогностическим фактором развития ГМП является тяжесть энуреза. Авторы отметили, что у женщин, у которых в возрасте 6 лет был ночной энурез с частотой несколько раз в неделю, с большей вероятностью разовьется

ургентное НМ, чем у пациенток, у которых в детстве были отмечены только редкие эпизоды ночного подтекания мочи [21].

Весьма интересные данные получены нами при анализе результатов уродинамических исследований у пациенток с ГМП с энурезом в детстве и без него. С одной стороны, чувствительность МП была практически одинаковой у больных этих двух групп, но у женщин с энурезом в анамнезе была достоверно выше частота детрузорной гиперактивности по сравнению с таковыми без энуреза – 29,3 и 10,5% соответственно. С другой стороны, энурез в детстве был у 40% женщин с детрузорной гиперактивностью и только у 10,1% больных без нее. Кроме того, амплитуда самих НСД у страдавших энурезом была более высокая. Наши данные о связи между повышенной сократительной активностью детрузора у женщин с ГМП и энурезом в детстве подтверждают результаты, полученные ранее другими авторами. Так, К. Моог и соавт. (1991 г.) установили, что у 38% женщин с уродинамически доказанной гиперактивностью детрузора в детстве был энурез [22]. По мнению S. Gong и соавт. (2021 г.), детрузорная гиперактивность у больных с энурезом в детстве является следствием нарушения регуляции функции МП, которое носит врожденный характер и продолжается в течение всей жизни [13]. Сходную точку зрения высказали A. Foldsprang и соавт. (1994 г.), связавшие дисфункции МП у взрослых, страдавших энурезом, с дефицитом торможения детрузора [16].

Яд авторов рассматривают большую частоту ГМП у взрослых с энурезом в детстве как следствие не только врожденных нарушений, но и большей восприимчивости мочевыводящих путей к различным патологическим факторам в процессе старения организма. К наиболее значимым из них относят ишемию стенки МП, хроническое воспаление, возрастные гормональные изменения [23–26]. В этой связи нельзя не согласиться с мнением A. Goessaert и соавт. (2014 г.), что прекращение энуреза в детстве не означает избавления пациента от тех патологических состояний, которые способствовали его появлению [18].

Таким образом, исходя из полученных нами результатов можно предположить, что наличие в детстве энуреза является фактором риска развития повышенной сократительной активности детрузора, проявлением которой является детрузорная гиперактивность. Учитывая тот факт, что энурез – генетически детерминированное состояние, вероятно, развитие непроизвольной активности детрузора также генетически детерминировано, по крайней мере у части пациентов. Выявленную связь между возрастом прекращения энуреза и возникновением ургентного НМ впоследствии можно объяснить тем, что в основе развития энуреза и ГМП лежат принципиально одни и те же механизмы – нарушение регуляции функциональной активности МП в фазу наполнения. При этом чем выраженнее это нарушение, тем в более позднем возрасте нормализуется рефлекс мочеиспускания и прекращается энурез. Однако у таких пациентов сохраняется предрасположенность к развитию ГМП во взрослом возрасте. Помимо большей вероятности развития ГМП у больных с энурезом в детстве, заболевание протекает в более тяжелой форме и чаще сопровождается ургентным НМ.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии связи между энурезом в детстве и клиническим течением ГМП у взрослых женщин. Ургентное НМ, которое определяет более тяжелую симптоматику ГМП, чаще развивается у больных с моносимптомным энурезом и при более позднем прекращении ночного НМ. Полученные данные вносят определенный вклад в более полное понимание патогенеза ГМП. Весьма перспективным пред-

ставляется продолжение исследований в данном направлении, в частности изучение эффективности различных методов лечения ГМП в зависимости от наличия энуреза в анамнезе.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78. DOI:10.1002/nau.10052
- Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи. *Урологические ведомости.* 2015;5(3):30-4 [Kuzmin IV. Epidemiological aspects of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Urologicheskie vedomosti.* 2015;5(3):30-4 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved5330-3
- Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости.* 2021;11(3):195-204 [Slesarevskaya MN, Ignashov YA, Kuzmin IV, Al-Shukri SK. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urology Reports (St.-Petersburg).* 2021;11(3):195-204 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved81948
- Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol.* 2019;75(6):988-1000. DOI:10.1016/j.eururo.2019.02.03
- Jørgensen CS, Horsdal HT, Rajagopal VM, et al. Identification of genetic loci associated with nocturnal enuresis: a genome-wide association study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(3):201-9. DOI:10.1016/S2352-4642(20)30350-3
- Neuvès T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006;176:314-24.
- Никитин С.С., Гусева Н.Б., Колодяжная А.В., и др. Enuresis nocturna у детей и подростков: обзор современной литературы и перспективы лечения с использованием десмопрессина. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):265-27 [Nikitin SS, Guseva NB, Kolodyazhnaya AV, et al. Enuresis nocturna in children and adolescents: a review of contemporary literature and treatment

- perspectives using desmopressin. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(3):265-70 (in Russian). DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-3-265-270
8. Baek M, Park K, Lee HE, et al.; Korean Children's Continence and Enuresis Society. A nationwide epidemiological study of nocturnal enuresis in Korean adolescents and adults: population based cross sectional study. *J Korean Med Sci*. 2013;28(7):1065-70. DOI:10.3346/jkms.2013.28.7.1065
 9. Кузьмин И.В. Первичный энурез у взрослых: патогенез, клиническое течение и современные подходы к лечению. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):753-8 [Kuzmin IV. Primary enuresis in adults: pathogenesis, clinical course and modern approaches to treatment: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):753-58 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.10.201947
 10. Смирнова Н.Н., Белякова А.В., Куприенко Н.Б., Никольская Т.И. Ночной энурез – новый взгляд на старую проблему. *Урологические ведомости*. 2022;12(4):347-56 [Smirnova NN, Belyakova AV, Kuprienko NB, Nikolskaya TI. Nocturnal enuresis – a new look at the old problem. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2022;12(4):347-56 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved112569
 11. Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(5):1243-60. DOI:10.1002/nau.23124
 12. Negoro H, Fukunaga A, Setoh K, et al.; Nagahama Study Group. Medical history of nocturnal enuresis during school age is an independent risk factor for nocturia in adults: The Nagahama study. *Neurourol Urodyn*. 2021;40(1):326-33. DOI:10.1002/nau.24562
 13. Gong S, Khosla L, Gong F, et al. Transition from Childhood Nocturnal Enuresis to Adult Nocturia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Rep Urol*. 2021;13:823-32. DOI:10.2147/RRU.S302843
 14. Kang BJ, Chung JM, Lee SD. Evaluation of Functional Bladder Capacity in Children with Nocturnal Enuresis According to Type and Treatment Outcome. *Res Rep Urol*. 2020;12:383-9. DOI:10.2147/RRU.S267417
 15. Ciftci H, Savas M, Altunkol A, et al. The Relations between Enuresis in Childhood and Nocturnal Polyuria Syndrome in Adult Life. *Int Neurourol J*. 2012;16(1):37-40. DOI:10.5213/inj.2012.16.1.37
 16. Foldspang A, Mommsen S. Adult female urinary incontinence and childhood bedwetting. *J Urol*. 1994;152(1):85-8. DOI:10.1016/s0022-5347(17)32823-9
 17. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, et al.; Reproductive Risks for Incontinence Study at Kaiser Research Group. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol*. 2006;175(3 Pt. 1):989-93. DOI:10.1016/S0022-5347(05)00416-7
 18. Goessaert AS, Schoenaers B, Opendakker O, et al. Long-term followup of children with nocturnal enuresis: increased frequency of nocturia in adulthood. *J Urol*. 2014;191(6):1866-70. DOI:10.1016/j.juro.2013.12.051
 19. Miyazato M, Gakiya M, Ashikari A, et al. Evaluation of the Influence of a History of Childhood Nocturnal Enuresis on Nighttime Urinary Frequency and the Causes of Nocturia in Adults. *Urology*. 2022;164:106-11. DOI:10.1016/j.urology.2022.01.007
 20. Akashi S, Tomita K. The impact of a history of childhood nocturnal enuresis on adult nocturia and urgency. *Acta Paediatr*. 2014;103(9):e410-5. DOI:10.1111/apa.1269
 21. Kuh D, Cardozo L, Hardy R. Urinary incontinence in middle aged women: childhood enuresis and other lifetime risk factors in a British prospective cohort. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(8):453-8. DOI:10.1136/jech.53.8.453
 22. Moore KH, Richmond DH, Parys BT. Sex distribution of adult idiopathic detrusor instability in relation to childhood bedwetting. *Br J Urol*. 1991;68(5):479-82. DOI:10.1111/j.1464-410x.1991.tb15389.x
 23. Camões J, Coelho A, Castro-Diaz D, Cruz F. Lower urinary tract symptoms and aging: the impact of chronic bladder ischemia on overactive bladder syndrome. *Urol Int*. 2015;95(4):373-9. DOI:10.1159/000437336
 24. Birder LA, Wolf-Johnston AS, Jackson EK, et al. Aging increases the expression of vasopressin receptors in both the kidney and urinary bladder. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):393-7. DOI:10.1002/nau.23830
 25. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тюзиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах. *Урологические ведомости*. 2021;11(3):241-56 [Shormanov IS, Solovyov AS, Tyuzikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2021;11(3):241-56 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved70710
 26. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Ромих В.В. Гиперактивный мочевой пузырь, воспаление и инфекция мочевыводящих путей: патогенетические параллели. *Урологические ведомости*. 2024;14(1):65-79 [Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Romikh VV. Overactive bladder, inflammation and urinary tract infection: pathogenetic parallels. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2024;14(1):65-79 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved627461

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт лечения пациентов с андрогенным дефицитом и коморбидной кардиологической патологией

А.В. Осипов^{✉1}, Т.И. Деревянко², Н.В. Агранович², Р.С. Францев^{2,3}, Г.Г. Бабашева², О.А. Александрова²

¹АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

³ГБУЗ Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, Ставрополь, Россия

Аннотация

Обоснование. Возрастная инволюция мужской репродуктивной системы, известная как синдром дефицита тестостерона, андропауза, мужской климакс, андрогенная недостаточность пожилых мужчин или частичная андрогенная недостаточность пожилых мужчин, вызывает клинические проявления, ухудшающие качество жизни и увеличивающие риск смертности, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний. В России проблема гиподиагностики андрогенного дефицита остается актуальной в связи с низкой частотой назначения заместительной терапии.

Цель. Предварительная оценка применения препаратов тестостерона в реабилитации пациентов с синдромом гипогонадизма на фоне кардиоваскулярной патологии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 36 мужчин в возрасте 25–75 лет с различной кардиологической патологией.

Результаты. Установлено, что тестостерон в форме трансдермального геля эффективен в дозах 50 мг/сут. Трехмесячное применение тестостерон-геля приводит к увеличению уровня тестостерона в крови на 2,9 нмоль/л ($p < 0,05$).

Заключение. Тестостерон может играть ключевую роль в лечении гипогонадизма и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, хотя его безопасность и целесообразность остаются предметом дискуссий.

Ключевые слова: гипогонадизм, сердечно-сосудистая патология, тестостерон, заместительная гормональная терапия

Для цитирования: Осипов А.В., Деревянко Т.И., Агранович Н.В., Францев Р.С., Бабашева Г.Г., Александрова О.А. Опыт лечения пациентов с андрогенным дефицитом и коморбидной кардиологической патологией. Consilium Medicum. 2024;26(7):437–439.

DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202847

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Experience in the treatment of patients with androgenic deficiency and comorbidity pathology

Arsen V. Osipov^{✉1}, Tatyana I. Derevyanko², Nadezhda V. Agranovich², Roman S. Frantsev^{2,3}, Gayane H. Babasheva², Olga A. Alexandrova²

¹Stavropol Regional Clinical Advisory and Diagnostic Center, Stavropol, Russia;

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

³City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russia

Abstract

Background. Age-related involution of the male reproductive system, known as testosterone deficiency syndrome, andropause, androgen deficiency in the aging male, or partial androgen deficiency in the aging male, causes clinical manifestations that impair quality of life and increase the risk of mortality, especially from cardiovascular disease. In Russia, the problem of hypodiagnosis of androgen deficiency remains up-to-date, with a low frequency of prescription of replacement therapy.

Aim. At assessing the effectiveness of testosterone in the rehabilitation of patients with hypogonadism and cardiovascular pathology.

Materials and methods. It involved 36 men aged 25–75 years with various cardiological pathologies.

Results. As a result of the study, testosterone as a form of a transdermal gel is effective at doses of 50 mg/day. Three-month use of testosterone gel increases the level of testosterone to 2.9 nmol/l ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, testosterone may play a key role in the treatment of hypogonadism and related cardiovascular diseases, although its safety and feasibility remain a matter of debate.

Keywords: hypogonadism, cardiovascular pathology, testosterone, hormone replacement therapy

For citation: Osipov AV, Derevyanko TI, Agranovich NV, Frantsev RS, Babasheva GH, Alexandrova OA. Experience in the treatment of patients with androgenic deficiency and comorbidity pathology. Consilium Medicum. 2024;26(7):437–439. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202847

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Осипов Арсен Валерьевич – врач – уролог-андролог консультативно-диагностического отд-ния АНМО СКККДЦ. E-mail: 475888@ro.ru

Деревянко Татьяна Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО СтГМУ

Агранович Надежда Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО СтГМУ

Францев Роман Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО СтГМУ, врач-уролог ГБУЗ СК ГКБСМП

[✉]Arsen V. Osipov – urologist, Stavropol Regional Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: 475888@ro.ru; ORCID: 0009-0003-1226-373X

Tatyana I. Derevyanko – D. Sci. (Med.), Prof., Stavropol State Medical University. ORCID: 0000-0003-1659-319X

Nadezhda V. Agranovich – D. Sci. (Med.), Prof., Stavropol State Medical University. ORCID: 0000-0002-3717-7091

Roman S. Frantsev – Cand. Sci. (Med.), Stavropol State Medical University, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care. ORCID: 0009-0000-8893-7938

Введение

Патологическая возрастная инволюция мужской репродуктивной системы характеризуется сочетанием клинических проявлений, которые в совокупности обозначаются как синдром возрастного дефицита андрогенов (testosterone deficiency syndrome – TDS), андропауза, мужской климакс, андрогенная недостаточность пожилых мужчин (androgen deficiency in the aging male – ADAM) или частичная андрогенная недостаточность пожилых мужчин (partial androgen deficiency in the aging male – PADAM) [1]. Проблема гипогонадизма (ГГ) в настоящее время приобрела междисциплинарный характер и является предметом интереса геронтологов, кардиологов, диabetологов, андрологов и других специалистов [2]. ГГ не только ухудшает качество жизни, но и признается в качестве фактора риска смерти, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 4]. ГГ тесно ассоциирован с развитием висцерального ожирения, метаболически неблагоприятного фактора в отношении сердечно-сосудистого риска. Признано, что ССЗ – основная причина смерти во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. от ССЗ ежегодно будет умирать примерно 23,3 млн человек. Одна из самых распространенных патологий в структуре ССЗ – ишемическая болезнь сердца (ИБС), при этом более чем в 90% случаев морфологической основой для развития ИБС является поражение коронарных артерий сердца, приводящее к снижению коронарного кровотока и нарушению баланса между потребностью сердечной мышцы в кислороде и питательных веществах и возможностями кровоснабжения сердца. Часто такой эффект вызывают дислипидемии (ДЛ), следствием которых становится развитие атеросклероза. В настоящее время активно обсуждается место возрастного ГГ среди метаболических заболеваний у мужчин [5]. Большинство исследователей относят андрогенный дефицит (АГД) к основным патогенетическим факторам, способствующим развитию более тяжелых метаболических нарушений, таких как сахарный диабет, ожирение, ДЛ, артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром [6].

В Российской Федерации наблюдается явная гиподиагностика АГД у мужчин, а частота назначения заместительной терапии при выявленном дефиците тестостерона у мужчин не превышает 5–10% [7]. Вследствие низкой информированности пациентов и врачей, а также сложности с диагностикой АГД достаточно часто такая патология остается скрытой в течение продолжительного времени, что приводит к развернутой клинике ССЗ и других патологических синдромов в более молодом возрасте, чем у мужчин без АГД [7].

Таким образом, ГГ, ДЛ, атеросклероз, ССЗ имеют множество точек соприкосновения в механизмах патогенеза, взаимно обуславливающих патологические эффекты течения и единые мишени воздействия как на биохимическом, так и на клиническом уровне. Отсюда вытекает предположение о том, что фармпрепараты, применяемые в лечении одного из этих состояний или заболеваний, могут быть так же полезными при терапии и других.

В научной литературе обсуждается возможное кардиопротективное действие тестостерона: считается, что он обладает вазодилатирующими свойствами, укорачивает интервал Q–T [8]. Однако целесообразность и безопасность назначения препаратов тестостерона пациентам, страдающим ГГ и высоким сердечно-сосудистым риском, является предметом дискуссий, так как в ряде исследований опи-

сано увеличение числа сердечно-сосудистых осложнений у мужчин на фоне применения андрогенов относительно получавших плацебо [2, 9, 10].

Цель исследования – предварительная оценка применения препаратов тестостерона в реабилитации пациентов с синдромом ГГ на фоне кардиоваскулярной патологии (КВП).

Материалы и методы

Всего наблюдали 36 пациентов мужского пола с синдромом ГГ на фоне атерогенной ДЛ и КВП в возрасте от 25 до 75 лет (средний возраст – 49 лет).

КВП включала следующие нозологии: ИБС – 12 пациентов, АГ – 21 пациент, атеросклероз сосудов головного мозга – 3 пациента.

Протокол обследования содержал изучение клинических симптомов заболевания, лабораторных показателей, функциональных методов исследования в начале курса лечения и после его окончания. Антропометрия включала измерение роста, окружности талии, измерение массы тела. Индекс массы тела (индекс Кетле) определяли по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Кровь для исследования брали из локтевой вены утром после 12-часового голодания. В исследование липидного обмена входило определение в сыворотке крови общего холестерина, общих липидов и триглицеридов с помощью наборов Lachema, β -липопротеидов турбодиметрическим методом по Бурштейну и Самай, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности по Блюру в модификации А.А. Покровского; рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) в рекомендации А.Н. Климова (1975) по формуле

$$КА = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Оценку состояния эндокринного статуса репродуктивной системы наблюдаемых пациентов производили методом иммуноферментного анализа гормонов с определением уровня тестостерона, уровня эстрадиола с использованием стандартных реактивов фирмы Beckman Coulter Inc. (США). За нормативы мы принимали показатели концентраций гормонов в крови здоровых доноров в репродуктивном возрасте.

Оценку андрологического статуса выполняли с использованием анкетирования по Шкале степени выраженности эректильной дисфункции, или Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) с вычислением суммарного МИЭФ.

Методика лечения

Терапию проводили на основе информированного добровольного согласия пациента в соответствии с п. 4.6.1. приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Минздрава России. В лечении использовали тестостерон в форме трансдермального геля (ТДГ) в дозировке 5 г. Пациентам рекомендовано наносить гель тонким слоем в утренние часы на чистую и сухую кожу живота, предплечий или плеча, после чего нужно дать гелю высохнуть, а после вымыть руки с мылом.

Оценку эффективности лечения проводили с учетом клинико-биохимических, гормональных показателей, результатов функциональных проб, эхокардиографии, данных опросника МИЭФ-5 и психологического тестирования.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики и корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r). Достоверность различий (p) определяли

Бабашева Гаянэ Гамлетовна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО СтГМУ

Александрова Ольга Алексеевна – ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО СтГМУ

Gayane H. Babasheva – Cand. Sci. (Med.), Stavropol State Medical University. ORCID: 0009-0005-8825-0163

Olga A. Alexandrova – Assistant, Stavropol State Medical University. ORCID: 0009-0003-2639-2401

по t-критерию Стьюдента–Фишера при статистическом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе оценки лабораторных показателей у пациентов исследуемой группы после лечения тестостероном в форме ТДГ выявлено повышение содержания тестостерона в крови на 2,9 нмоль/л, что достоверно значимо. Уровни пролактина, простатического специфического антигена, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны, в свою очередь, изменялись незначительно, что положительно повлияло на состояние сердечно-сосудистой системы: артериальное давление стабилизировалось у 17 больных, приступы стенокардии уредились у 9 пациентов.

Выводы:

1. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности назначения тестостерона в форме ТДГ в дозе 50 мг/сут у пациентов с кардиологической патологией и лабораторно подтвержденным ГГ.
2. Тестостерон в форме ТДГ эффективен в дозе 50 мг/сут у данной группы пациентов.
3. Применение ТДГ в течение 3 мес сопровождалось достоверным увеличением уровня общего тестостерона (на 2,9 нмоль/л) в крови наблюдаемых лиц и улучшением общего физического и эмоционального состояния у пациентов с лабораторно подтвержденным ГГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):79-83 [Lebedeva NB, Gofman VV. Modern ideas about the role of age-related hypogonadism in the development of cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):79-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200597
2. Шарвадзе Г.Г., Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Архив внутренней медицины*. 2014;1(15):59-65 [Sharvadze GG, Poddubskaya EA, Mamedov MN. An interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of age-related hypogonadism associated with cardiovascular diseases. *Archive of Internal Medicine*. 2014;1(15):59-65 (in Russian)].
3. Gencer B, Bonomi M, Adorni MP, et al. Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):257-74. DOI:10.1007/s11154-021-09628-2
4. Liu YJ, Shen XB, Yu N, et al. Prevalence of late-onset hypogonadism among middle-aged and elderly men in China: Results of a national survey. *Asian J Androl*. 2021;23(2):170-7. DOI:10.4103/aja.aja_59_20
5. Kaur H, Werstuck GH. The effect of testosterone on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in men: A review of clinical and preclinical data. *CJC Open*. 2021;3(10):1238-48. DOI:10.1016/j.cjco.2021.05.007
6. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):19-24 [Mkrumyan AM, Egshatyan LV. Influence of androgen deficiency on carbohydrate metabolism in men. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):19-24 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2017319-24
7. Барбараш О.Л., Давидович И.М., Помешкина С.А., и др. Эректильная дисфункция у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2015 [Barbarash OL, Davidovich IM, Pomeshkina SA, et al. Erektill'naia disfunktsiia u muzhchin mladogo i srednego vozrasta s arterial'noi hipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kemerovo: Kuzbassvuzizdat*, 2015 (in Russian)].
8. Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А., Бакутина Ю.Ю., Зарубайко А.Ю. Эффективность различных режимов терапии тестостерон-гелем у мужчин с андрогенным дефицитом. *Урологические ведомости*. 2020;10(1):57-60 [Kuzmenko AV, Gyaurgiev TA, Bakutina YuYu, Zarubayco AYU. The effectiveness of various testosterone gel therapy regimens in men with androgen deficiency. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2020;10(1):57-60 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved10157-60
9. Моргунов Л.Ю., Денисова И.А. Влияние терапии тестостерона ундеcanoатом на факторы риска кардиоваскулярной патологии у пациентов с андрогенным дефицитом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6 S1):250 [Morgunov LYU, Denisova IA. The effect of testosterone undecanoate therapy on risk factors for cardiovascular pathology in patients with androgen deficiency. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6 S1):250 (in Russian)].
10. Моргунов Л.Ю., Денисова И.А., Бондаренко Т.В. Эффективность препаратов тестостерона у пациентов с артериальной гипертензией и андрогенным дефицитом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6 S1):250-1 [Morgunov LYU, Denisova IA, Bondarenko TV. The effectiveness of testosterone preparations in patients with hypertension and androgen deficiency. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6 S1):250-1 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность биорегуляторных пептидов в лечении заболеваний предстательной железы

А.В. Яковлев^{✉1}, Е.Н. Саверская², А.В. Ершов^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации», Солнечногорск, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье описаны факторы риска, патогенетические механизмы развития различных заболеваний предстательной железы (ПЖ) и освещены проблемы их лечения. Представлена информация о биорегуляторных пептидах, их механизме действия. Приведены клинические исследования, доказывающие высокую эффективность биорегуляторных пептидов в лечении хронического простатита, синдрома хронической тазовой боли и доброкачественной гиперплазии ПЖ. Проведен анализ и представлены доказательства эффективности отечественных препаратов Простатекс и Простатекс Плюс при лечении заболеваний ПЖ.

Ключевые слова: предстательная железа, биорегуляторные пептиды, Простатекс

Для цитирования: Яковлев А.В., Саверская Е.Н., Ершов А.В. Эффективность и безопасность биорегуляторных пептидов в лечении заболеваний предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):440–444. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202801

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Efficacy and safety of bioregulatory peptides in the treatment of prostate diseases: A review

Andrey V. Yakovlev^{✉1}, Elena N. Saverskaya², Anton V. Ershov^{3,4}

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

³Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Solnechnogorsk, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article describes the risk factors, pathogenetic mechanisms of development of various prostate diseases and highlights the problems in their treatment. Information on regulatory peptides and their mechanism of action is presented. Clinical studies proving the high effectiveness of bioregulatory peptides in the treatment of chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia are presented. The analysis was carried out and evidence of the effectiveness of domestic drugs Prostatex and Prostateks Plus in the treatment of prostate diseases was presented.

Keywords: prostate gland, bioregulatory peptides, Prostatex

For citation: Yakovlev AV, Saverskaya EN, Ershov AV. Efficacy and safety of bioregulatory peptides in the treatment of prostate diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):440–444. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202801

Урологические заболевания являются актуальной медико-социальной проблемой. В Российской Федерации в структуре общей заболеваемости они составляют 10–12%, являясь одной из причин снижения качества жизни, инвалидизации и смертности населения. В структуре урологических заболеваний у мужчин лидирующие позиции занимают воспалительные и опухолевые заболевания предстательной железы (ПЖ) [1].

На протяжении жизни мужчины ПЖ претерпевает трансформацию, обусловленную колебаниями гормонального фона [2]. ПЖ очень восприимчива к внутренним и внешним воздействиям на гормональном, биохимическом, микроэлементном и генетическом уровнях [3]. Немаловажное значение для нормального функционирования органа играет достаточная физическая и сексуальная активность, а также полноценный сон [4–6]. В литературе описано

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Яковлев Андрей Владимирович** – канд. мед. наук, ассист. каф. урологии и андрологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: andryakovlev81@mail.ru

Саверская Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». E-mail: l.saverskaya@mail.ru

Ершов Антон Валерьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Научно-исследовательского института общей реаниматологии ФГБНУ ФНКЦ РР, проф. каф. патофизиологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: salavatprof@mail.ru

[✉]**Andrey V. Yakovlev** – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: andryakovlev81@mail.ru; ORCID: 0009-0004-4489-2431

Elena N. Saverskaya – D. Sci. (Med.), Russian Biotechnological University. E-mail: l.saverskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2954-8996

Anton V. Ershov – D. Sci. (Med.), Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552

большое количество факторов, способных оказывать негативное влияние на функционирование ПЖ: возраст, работа в ночную смену, стресс, курение, употребление алкоголя, недостаточное потребление воды, нерациональное питание, гиподинамия, недостаточная или чрезмерная сексуальная активность [7]. Также отмечено, что лица, страдающие соматическими заболеваниями, такими как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, имеют более высокий риск развития заболеваний ПЖ [4]. Все большую актуальность в последние годы приобретает проблема ожирения, а тенденция роста данного патологического состояния отмечается повсеместно среди представителей обоих полов [8]. Наряду с ожирением острой проблемой современной медицины является метаболический синдром [9]. Результаты экспериментальных и клинических исследований начала XXI в. легли в основу развития теории, согласно которой ожирение является пусковым механизмом развития субклинического системного воспаления, на фоне которого развиваются заболевания органов кровообращения, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические заболевания, нарушается баланс половых гормонов и обмен мочевой кислоты [10]. В исследовании корейских ученых у пациентов с ожирением и доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ) выявлена положительная корреляция между абдоминальным ожирением, уровнем лептина в крови и объемом ПЖ, а также отрицательная связь между уровнем адипонектина и объемом ПЖ, что, по мнению авторов, позволяет полагать, что гормоны жировой ткани играют важную роль в патогенезе ДГПЖ [11].

В настоящее время ученые уделяют большое внимание изучению взаимосвязи варикоцеле с развитием заболеваний ПЖ [12]. А.И. Неймарк и соавт. в своем исследовании с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии изучали характер микроциркуляторных нарушений в ПЖ и яичках у пациентов с варикоцеле и тазовой конгестией. Учеными выявлено ухудшение внутритканевого кровотока в простате, ухудшение артериального притока, затруднение венозного оттока крови и высокая степень артерио-веноулярного шунтирования [13]. Несостоятельность клапанов семенных вен вызывает перепад гидростатического давления между яичками и ПЖ, избыточное поступление тестостерона в ПЖ с последующим развитием андрогензависимой ГПЖ [14, 15]. По данным М. Goren и соавт., повышенный внутрипростатический уровень свободного тестостерона приводит к увеличению скорости клеточной пролиферации, продлевает период жизни клеток, что способствует развитию гиперпластических процессов в ПЖ; более того, длительное воздействие на ПЖ высокого уровня свободного тестостерона при двустороннем варикоцеле существенно увеличивает риск развития рака ПЖ [16].

Данные статистики свидетельствуют о неуклонном росте общего числа мужчин, страдающих заболеваниями ПЖ [1, 17]. Среди урологических заболеваний наиболее часто встречаются доброкачественная гиперплазия простаты и хронический простатит (ХП) [7]. ХП (синдром хронической тазовой боли – СХТБ), ДГПЖ являются социально значимыми заболеваниями, что обусловлено их широкой распространенностью и негативным влиянием на качество жизни мужского населения [18–20].

По данным литературных источников, ХП регистрируется у 8–35% мужчин молодого и зрелого возраста [1], при этом, по мнению ученых, истинная распространенность заболевания существенно превышает официальные статистические данные [20, 21]. В ряде источников сообщается, что хронический абактериальный простатит встречается у 38–90% мужчин [22]. Заболевание регистрируют у мужчин всех возрастов вне зависимости от расовой принадлежности [21], но наиболее часто его диагностируют у мужчин

в возрастной категории от 20 до 50 лет [1]. Хронический абактериальный простатит встречается в 8 раз чаще, чем бактериальная форма заболевания [23].

ДГПЖ диагностируется у каждого второго мужчины в возрасте 50 лет, а к 80–85 годам уже 90% мужчин имеют признаки данного заболевания [18, 24]. ДГПЖ имеет полиэтиологическую природу. В основе патогенеза лежат генетические и гормональные факторы, стромально-эпителиальные взаимодействия, простатическая конгестия, оксидативный стресс, тканевая гипоксия, хроническое воспаление ткани ПЖ [17].

Учеными выявлено наличие патогенетической связи между мужской инфертильностью и заболеваниями ПЖ [21]. Сообщается, что хронический воспалительный процесс и инфекция в ПЖ способны оказывать негативное влияние на сперматогенез. В результате хронического воспаления может развиться обструкция протоков семявыносящих путей вследствие их склерозирования и фибрирования [25].

У большинства пациентов с ХП имеют место различной степени выраженности расстройства мочеиспускания, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, сексуальные расстройства [21]. Простатит характеризуется болью в промежности, в области малого таза, дискомфортом в надлобковой области или наружных половых органах, симптомами нижних мочевыводящих путей различной степени выраженности или расстройствами эякуляции [7]. По данным литературы, в последнее время клиническая картина хронического абактериального простатита несколько изменилась: все реже пациенты стали предъявлять жалобы на лихорадку, озноб, боль, реже регистрируются явления уретрита, а также патологические изменения в моче и простатическом секрете [22].

Помимо вышеуказанных симптомов пациенты с заболеваниями ПЖ нередко имеют различные психологические проблемы, включая депрессию, тревогу, социализацию, обсессивно-компульсивные расстройства [7]. У пациентов, страдающих ХП/СХТБ, наблюдается существенное снижение качества жизни, о чем свидетельствуют результаты различных исследований [18, 21]. Немаловажное влияние на качество жизни мужчин оказывает эректильная дисфункция, например, ее распространенность при ДГПЖ варьирует от 5,2 до 40% [24].

Анализ литературы показал, что многие факторы риска развития заболеваний ПЖ в значительной степени поддаются коррекции [7]. На протяжении многих лет учеными всего мира ведется поиск методов лечения и профилактики заболеваний ПЖ. Перспективным направлением решения данной проблемы является применение простатических биопептидов [4–6].

История применения препаратов животного происхождения с целью лечения различных заболеваний уходит своими корнями в далекое прошлое, при этом первые научные исследования эффективности экстрактов тканей животных стали проводиться лишь в XIX в. [26]. Впервые простатические пептиды получены из ПЖ крупного рогатого скота в середине 80-х годов прошлого столетия. Механизм действия биопептидов уникален. На молекулярном уровне олигомерные пептиды проникают через цитоплазму и нуклеарную мембрану в ядро клетки. Комплементарное взаимодействие пептидов с промоторными зонами генов запускает процессы транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах, способствуя изменению функции органов и тканей, обеспечивая необходимый терапевтический эффект [26, 27]. Простатические пептиды могут транслоцироваться через мембраны клеток и служить переносчиками различных лекарственных препаратов, например антибиотиков и противирусных средств [28]. Примечательно, что терапевтическое действие биопептидов сохраняется длительное время после прекращения

приема препарата [26]. Простатические пептиды получают из ткани ПЖ посредством жесткого кислотного гидролиза, позволяющего нивелировать молекулярную видоспецифичность вследствие глубокого разрушения клеточных структур [21].

В настоящее время простатические пептиды широко применяются в повседневной урологической практике, при этом наибольший опыт их применения накоплен в лечении ХП и ДГПЖ [18, 23, 26, 27].

На современном фармацевтическом рынке представлено достаточно много препаратов простатических пептидов, которые широко применяются с целью лечения ХП и ДГПЖ [27]. Из всего многообразия лекарственных препаратов на основе простатических пептидов обращает на себя внимание отечественный препарат Простатекс, зарекомендовавший себя как высокоэффективное и безопасное средство для лечения патологии ПЖ [22, 23].

Применение препарата Простатекс способствует уменьшению степени отека и лейкоцитарной инфильтрации органа, нормализации секреторной функции эпителиоцитов, увеличению числа лецитиновых зерен в секрете ацинусов, нормализации тонуса мочевого пузыря. Препарат действует на этиопатогенетические механизмы ХП, способствуя купированию всех его симптомов [22]. По данным литературы, применение препарата улучшает микроциркуляцию, способствует значимому снижению апоптотической активности клеток, нормализации процессов пролиферации и дифференцировки полипотентных клеток ПЖ [5].

В настоящее время опубликован ряд отечественных клинических исследований эффективности препарата Простатекс у пациентов с заболеваниями ПЖ [18, 23]. Так, А.И. Неймарк и соавт. изучали эффективность лечения хронического абактериального простатита препаратом Простатекс у 72 пациентов в возрасте от 22 до 43 лет. После 20-дневного курса лечения препаратом Простатекс в дозе 10 мг/сут наблюдалось практически полное купирование симптомов заболевания. У подавляющего большинства пациентов восстановилась эластичность ПЖ (93,1%) и купировался болевой синдром (95,8%). Также авторы отмечают на фоне лечения Простатексом уменьшение объема органа, снижение объема остаточной мочи и улучшение скорости мочеиспускания [23]. Я.В. Яковец и соавт., наблюдая 94 пациента репродуктивного возраста с установленным диагнозом хронического абактериального простатита на фоне стандартного лечения и включения в схему препарата Простатекс, получили результаты, свидетельствующие о высокой эффективности препарата. В группе пациентов, получающих препарат Простатекс, эффективность лечения составила от 83 до 98%. У всех пациентов регистрировалось повышение качества жизни. Наличие побочных эффектов в виде дискомфорта в области ануса на протяжении 3–4 дней лечения отмечалось у 3,6% больных [22].

В исследовании А.О. Морозова и соавт. оценивалось влияние приема препарата Простатекс на показатели интенсивности СХТБ, копулятивную функцию, показатели микроскопии секрета ПЖ и мочи у 1700 пациентов с СХТБ. Авторы отмечают, что на фоне приема препарата отмечалось уменьшение болевого синдрома, наблюдалась положительная динамика в отношении купирования симптомов ХП по данным опросника NIH-CPSI, улучшалась копулятивная функция. Положительная динамика отмечалась и по результатам микроскопического исследования секрета ПЖ и мочи. В данном исследовании применение препарата Простатекс не сопровождалось развитием каких-либо клинически значимых нежелательных явлений, требующих отмены препарата или коррекции лечения [18].

Производство препарата Простатекс осуществляется на современных производственных площадках, имеющих сертификат GMP. ООО «ГЕРОФАРМ» обладает самым современным оборудованием и мощностями производства,

а также многолетней экспертизой в области пептидных препаратов в России [5]. Помимо препарата Простатекс «ООО ГЕРОФАРМ» производит комбинированный препарат Простатекс Плюс. Уникальная композиция простатических пептидов и блокатора $\alpha 1$ -адренорецепторов тамсулозина в отечественном препарате Простатекс Плюс открывает новые возможности терапии ДГПЖ у мужчин с симптомами нижних мочевыводящих путей. В настоящее время доказательная база эффективности и безопасности препарата Простатекс Плюс только формируется, при этом в урологической практике тамсулозин и экстракт простаты, входящие в состав данного препарата, успели себя зарекомендовать в качестве эффективных средств лечения заболеваний ПЖ. Несмотря на достаточно высокую селективность, прием тамсулозина сопряжен с риском развития потенциальных побочных эффектов, с опосредованной $\alpha 1$ -рецепторами вазодилатацией. Данные клинических исследований демонстрируют причинно-следственную связь между приемом тамсулозина и головокружением, головной болью, ортостатической гипотензией, учащенным сердцебиением и рефлекторными тахикардиями [28]. Препарат Простатекс Плюс в форме свечей, содержащий тамсулозин, обладает преимуществами по сравнению с его таблетированной формой, прежде всего способствует уменьшению системного действия препарата, обеспечивает быстрое начало действия и максимальную кумуляция в ПЖ за счет проникновения через геморроидальные артерии, минуя большой круг кровообращения. Тамсулозин, взаимодействуя с α -адренорецепторами, быстро блокирует их, снимая спазм и отек, восстанавливая микроциркуляцию и дренирование протоков без системного действия на организм.

Интересные данные получены в исследовании В.Н. Павлова и соавт., посвященном изучению эффективности и безопасности применения препарата Простатекс у пациентов, перенесших трансуретральную биполярную резекцию ПЖ. В данное клиническое исследование вошли 127 мужчин в возрастной категории от 50 до 78 лет, перенесших типовую биполярную трансуретральную резекцию ПЖ в связи с наличием ДГПЖ. Всего 60 пациентов основной группы получали комбинацию препарата простатических био пептидов (Простатекс) и $\alpha 1$ -адреноблокатора тамсулозина, 67 пациентов контрольной группы – только тамсулозин. По данным авторов, у пациентов основной группы показатели эффективности препарата (уменьшение среднего значения суммы баллов по шкале IPSS, улучшение качества жизни, увеличение средней скорости потока мочи, положительное влияние на эректильную функцию) существенно превышали таковые контрольной группы [17].

Таким образом, применение пептидных биорегуляторов у пациентов с патологией ПЖ является весьма перспективным направлением, что обусловлено прежде всего их высокой эффективностью и безопасностью в отношении развития побочных эффектов. Применение препаратов Простатекс и Простатекс Плюс у пациентов с ХП и ДГПЖ патогенетически обосновано и позволяет в короткие сроки купировать симптомы заболевания и восстановить функцию органа.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Никушина А.А. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;2:4-13 [Apolikhin OI, Sivkov AV, Komarova VA, Nikushina AA. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data of 2008–2017. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;2:4-13 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12
- Вакуленко И.П. Анатомия предстательной железы. *Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова*. 2018;16(2):67-73 [Vakulenko IP. Anatomy of the prostate gland. *Morfologicheskii almanakh im. V.G. Koveshnikova*. 2018;16(2):67-73 (in Russian)].
- Das K, Buchholz N. Benign prostate hyperplasia and nutrition. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:5-11. DOI:10.1016/j.clnesp.2019.07.015
- Ершов А.В. Влияние спорта на нормальное функционирование предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):871-5 [Ershov AV. The influence of sports on the normal functioning of the prostate gland. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):871-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.12.202036
- Ершов А.В., Саверская Е.Н. Влияние секса на нормальное функционирование предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):63-8 [Ershov AV, Saverskaya EN. The influence of sex on the normal functioning of the prostate gland. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):63-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.10.202181
- Ершов А.В., Грошева М.Н., Степанянц С.В., Яковлев А.В. Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):816-21 [Ershov AV, Grosheva MN, Stepanyancz SV, Yakovlev AV. The effect of sleep on the structural and functional state of the prostate gland. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):816-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.11.202022
- Mändar R, Korrovits P, Rahu K, et al. Dramatically deteriorated quality life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology*. 2020;8(1):101-9. DOI:10.1111/andr.12647
- Ameratunga D, Gebeh A, Amoako A. Obesity and male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;90:102393. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2023.102393
- Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, et al. Sleep and Metabolic Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2021;56:203-17. DOI:10.1016/j.cnur.2020.10.012
- Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):6-23 [Pavlova ZSh, Golodnikov II. Obesity = inflammation. Pathogenesis. What is the threat to men? *Medicinskii vestnik Yuga Rossii*. 2020;11(4):6-23 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23
- Jung JH, Ahn SV, Song JM, et al. Obesity as a Risk Factor for Prostatic Enlargement: A Retrospective Cohort Study in Korea. *Int Neurourol J*. 2016;20(4):321-8. DOI:10.5213/inj.1632584.292
- Graziani A, Grande G, Martin M, et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pain Pelvic Syndrome and Male Infertility. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1700. DOI:10.3390/life13081700
- Неймарк А.И., Попов И.С. Влияние нарушений гемодинамики предстательной железы на состояние репродуктивной функции у больных варикоцеле. *Вопросы урологии и андрологии*. 2017;5(4):37-41 [Nejmark AI, Popov IS. The effect of hemodynamic disorders of the prostate gland on the state of reproductive function in patients with varicocele. *Voprosy urologii i andrologii*. 2017;5(4):37-41 (in Russian)]. DOI:10.20953/2307-6631-2017-4-37-41
- Gat Y, Joshua S, Vuk-Pavlović S, Goren M. Paying the price for standing tall: Fluid mechanics of prostate pathology. *Prostate*. 2020;80(15):1297-303. DOI:10.1002/pros.24051
- Aly ZA, Gharib ME, Hetta WM, Soliman KS. Role of varicocele sclerotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia and its associated lower urinary tract symptoms (pilot study). *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2022;53:81. DOI:10.1186/s43055-022-00758-4
- Goren M, Gat Y. Varicocele is the root cause of BPH: Destruction of the valves in the spermatic veins produces elevated pressure which diverts undiluted testosterone directly from the testes to the prostate. *Andrologia*. 2018;50(5):12992. DOI:10.1111/and.12992
- Павлов В.Н., Казихируров А.А., Казихируров Р.А., и др. Применение препарата экстракта простаты у пациентов после трансуретральной биполярной резекции по поводу доброкачественной гиперплазии. *Урология*. 2022;6:42-6 [Pavlov VN, Kazixiurov AA, Kazixiurov RA, et al. The use of prostate extract in patients after transurethral bipolar resection for benign hyperplasia. *Urologiya*. 2022;6:42-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.6.42-46
- Морозов А.О., Вовденко С.В., Мальцагова П.Ш., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность препарата Простатекс у больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли. Результаты исследования IV фазы «ПРЕСТИЖ». *Урология*. 2023;2:41-7 [Morozov AO, Vovdenko SV, Maltszagova PSh, Spivak LG. Efficacy and safety of Prostatax in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Results of the IV phase "PRESTIGE" study. *Urologiya*. 2023;2:41-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2023.2.41-47
- Капранов С.А., Златовратский А.Г., Карпов В.К., и др. Варианты кровоснабжения простаты при выполнении суперселективной эмболизации простатических артерий. *Вестник урологии*. 2021;9(3):32-43 [Kapranov SA, Zlatovratskiy AG, Karpov VK, et al. Types of the prostate blood supply during super-selective embolization of prostatic arteries. *Urology Herald*. 2021;9(3):32-43 (in Russian)]. DOI:10.21886/2308-6424-2021-9-3-32-43
- Sugimoto M, Hijikata Y, Tohi Y, et al. Low quality life in men with chronic prostatitis-like symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(4):785-90. DOI:10.1038/s41391-022-00559-w
- Белый Л.Е. Пептиды предстательной железы в коррекции патоспермии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Медицинский совет*. 2018;21:178-82 [Belyi LE. Prostate peptides in the correction of pathospermia in patients with chronic bacterial prostatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;21:178-82 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-21-178-182
- Яковец Я.В., Неймарк А.И. Синдром хронического абактериального простатита – аспекты возможного консервативного лечения в современных реалиях. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;4:44-9 [Yakovetz YaV, Nejmark AI. Chronic abacterial prostatitis syndrome – aspects of possible conservative treatment in modern realities. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2022;4:44-9 (in Russian)]. DOI:10.46393/27132129_2022_4_44
- Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А., и др. Возможности монотерапии препаратом Простатекс больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология*. 2022;1:41-5 [Nejmark AI, Davydov AV, Nejmark BA, et al. Possibilities of monotherapy with Prostatax in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urologiya*. 2022;1:41-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.1.00-00
- Montiel-Jarquín AJ, Gutierrez-Quiroz CT, Perez-Vazquez AL, et al. Quality life and erectile dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Cir Cir*. 2021;89(2):218-22. DOI:10.24875/CIRU.20000071
- Почерников Д.Г. Хронический простатит как причина бесплодного брака. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(1):51-2 [Pochernikov DG. Chronic prostatitis as a cause of infertile marriage. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(1):51-2 (in Russian)].
- Кузьмин И.В., Боровец С.Ю., Горбачев А.Г., Аль-Шукри С.Х. Простатический биорегуляторный полипептид Простатилен: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. *Урологические ведомости*. 2020;10(3):6243-58 [Kuz'min IV, Borovec SYu, Gorbachev AG, Al'-Shukri SX. Prostatic bioregulatory oligopeptide Prostatilen: pharmacological properties and experience of 30 years of clinical application in urology. *Urologicheskie vedomosti*. 2020;10(3):6243-58 (in Russian)].
- Учваткин Г.В., Татаринцева М.Б. Простатические пептиды в лечении заболеваний предстательной железы. *Урологические ведомости*. 2017;7(3):44-8 [Uchvatkin GV, Tatarintseva MB. Prostatic peptides in the treatment of prostate diseases. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(3):44-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved7344-48
- Духанин А.С. Влияние простатических пептидов на трансмембранный перенос ломефлоксацина. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(3):28-34 [Duxanin AS. The effect of prostatic peptides on the transmembrane transfer of lomefloxacin. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(3):28-34 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2022-15-3-28-34

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU



Лечение нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом

И.В. Кузьмин^{✉1}, С.В. Кузьмина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ ЛО «Токсовская клиническая межрайонная больница», пос. Токсово, Россия

Аннотация

Нарушения мочеиспускания являются одними из самых частых клинических проявлений рассеянного склероза, существенно снижающих качество жизни больных. В обзорной статье приведены сведения о характере и симптоматике дисфункций нижних мочевыводящих путей, причинах их развития и возможных осложнениях. Представлены общие принципы лечения расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом, а также особенности лечения детрузорной гиперактивности, детрузорно-сфинктерной диссинергии и гипоактивности детрузора. Подробно описаны возможности немедикаментозной и медикаментозной терапии, ботулинотерапии, нейромодуляции. Показана роль периодической катетеризации в лечении больных с нарушением эвакуаторной функции мочевого пузыря. Рассмотрены практические вопросы выбора метода лечения в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: рассеянный склероз, детрузорная гиперактивность, детрузорно-сфинктерная диссинергия, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, периодическая катетеризация

Для цитирования: Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Лечение нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. Consilium Medicum. 2024;26(7):445–451. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202887

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Treatment of urinary disorders in patients with multiple sclerosis: A review

Igor V. Kuzmin^{✉1}, Svetlana V. Kuzmina^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Toksovo Clinical Interdistrict Hospital, Toksovo, Russia

Abstract

Voiding disorders are one of the most common clinical manifestations of multiple sclerosis, significantly worsening the quality of life of patients. The review article provides information about the nature and symptoms of lower urinary tract dysfunctions, the reasons for their development and possible complications. The general principles of treatment of urinary disorders in patients with multiple sclerosis are presented, as well as features of the treatment of detrusor overactivity, detrusor-sphincter dyssynergia and detrusor hypoactivity. The possibilities of non-drug and drug therapy, botulinum therapy, and neuromodulation are described in detail. The role of intermittent catheterization in the treatment of patients with impaired evacuation function of the bladder is shown. Practical issues of choosing a treatment method depending on the clinical situation are considered.

Keywords: multiple sclerosis, detrusor overactivity, detrusor-sphincter dyssynergia, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, intermittent catheterization

For citation: Kuzmin IV, Kuzmina SV. Treatment of urinary disorders in patients with multiple sclerosis: A review. Consilium Medicum. 2024;26(7):445–451. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202887

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся нейровоспалительным и нейродегенеративным поражением центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Распространенность РС в России составляет в зависимости от региона 10–80 больных на 100 тыс. населения, причем наибольшая заболеваемость регистрируется в европейской части страны [3]. Социально-медицинская значимость РС определяется не только его высокой частотой, но и тем, что заболевают главным образом молодые люди в возрасте от 20 до 40 лет, больше 1/2 из которых впоследствии инвали-

дизируются [3, 4]. У женщин РС встречается примерно в 3 раза чаще, чем у мужчин.

Нарушения мочеиспускания у больных РС

Расстройства мочеиспускания являются одними из наиболее частых клинических проявлений РС и наблюдаются, по разным оценкам, у 50–90% больных [5–7], что значительно, более чем в 3 раза, превышает частоту подобных нарушений в общей популяции взрослых. Дисфункции мочевыводящих путей развиваются обычно через 6–8 лет после дебюта РС, но иногда (у 3–10% пациентов) могут быть и

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузьмин Игорь Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: kuzminigor@mail.ru; SPIN-код: 2684-4070

Кузьмина Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», зав. неврологическим отделением ГБУЗ ЛО «Токсовская КМБ». E-mail: svetlana283@mail.ru; SPIN-код: 1398-5995

[✉]Igor V. Kuzmin – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: kuzminigor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7724-7832; Scopus ID: 56878681300

Svetlana V. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Toksovo Clinical Interdistrict Hospital. E-mail: svetlana283@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8602-7268; SPIN code: 1398-5995

Таблица 1. Характеристика дисфункций нижних мочевыводящих путей у больных РС в зависимости от уровня поражения ЦНС

Тип поражения	Локализация поражения	Тип дисфункции	Клинические проявления
Церебральный	Выше уровня моста мозга	Детрузорная гиперактивность без ДСД	Нарушение накопительной функции МП, НМ
Спинальный супрасакральный	Между мостом мозга и сакральным центром мочеиспускания	Детрузорная гиперактивность с ДСД	Нарушение накопительной и эвакуаторной функций МП, НМ, задержка мочи
Сакральный и инфрасакральный	Сакральный центр мочеиспускания и ниже	Гипоактивность детрузора	Нарушение эвакуаторной функции МП, задержка мочи

его первыми проявлениями [8, 9]. Расстройства мочеиспускания оказывают крайне негативное влияние на качество жизни больных РС [10].

Особенностью РС по сравнению с другими заболеваниями ЦНС являются разнообразие и высокая вариабельность симптоматики, обусловленные вовлечением в процесс демиелинизации нейронов различных отделов головного и спинного мозга [2]. В полной мере это положение справедливо и для развивающихся у больных РС нейрогенных дисфункций нижних мочевыводящих путей (НДНМП), проявляющихся различными расстройствами мочеиспускания. Тип дисфункции и характер их клинических проявлений определяются локализацией очагов демиелинизации в нервной системе (табл. 1) [11, 12].

Наиболее характерными дисфункциями для РС являются детрузорная гиперактивность и детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД), часто сочетающиеся у одного пациента. Детрузорная гиперактивность развивается вследствие снижения тормозящего влияния со стороны вышележащих отделов ЦНС на нейроны сакрального центра мочеиспускания. При уродинамическом исследовании она проявляется непроизвольными сокращениями детрузора, а клинически – симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). К таковым относятся частые мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание и urgentное недержание мочи (НМ). Спинальные супрасакральные поражения вызывают нарушение координации между мочевым пузырем (МП) и наружным уретральным сфинктером. Такое состояние, обозначаемое термином ДСД, связано с отсутствием релаксации сфинктера во время сокращения детрузора. Это приводит к нарушению эвакуаторной функции МП и клинически выражается в ослаблении струи мочи, необходимости натуживаться при мочеиспускании, появлении чувства неполного опорожнения МП. Весьма характерным признаком ДСД у больных РС являются сложности с инициацией мочеиспускания – пациент должен какое-то время, иногда несколько минут и более, ждать выхода первых капель мочи при наличии позыва на мочеиспускание [9]. Нарушение опорожнения МП может быть связано также с гипоактивностью или аконтрактильностью детрузора, но эти нарушения у больных РС относительно редки.

Симптомы ГМП наблюдаются, по разным оценкам, у 60–90% больных РС, а ухудшение оттока мочи из МП – несколько реже, у 40–60% пациентов [5, 7, 9, 13]. У более чем 40% больных РС отмечается разной степени выраженности urgentное НМ [7, 14]. Дисфункции нижних мочевыводящих путей не только снижают качество жизни больных РС, но могут быть причиной развития различных, зачастую жизнеугрожающих осложнений. Это утяжеляет кли-

Таблица 2. Методы лечения дисфункций нижних мочевыводящих путей у больных РС

Линии лечения	Тип дисфункции		
	Детрузорная гиперактивность	ДСД	Детрузорная гипоактивность
1-я	Поведенческая терапия/ТМТД	Поведенческая терапия/ТМТД	Ингибиторы холинэстеразы/α-АБ
	М-холиноблокаторы	Миорелаксанты/α-АБ	
2-я	Ботулинотерапия (детрузор)	Ботулинотерапия (сфинктер)	Периодическая катетеризация
	Нейромодуляция	Периодическая катетеризация	
3-я	Хирургическое лечение (аугментация МП)	Хирургическое лечение (сфинктеротомия, отведение мочи)	Хирургическое лечение (отведение мочи)

ническое течение РС и создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [15].

Общие принципы лечения нарушений мочеиспускания у больных РС

Задачами лечебных мероприятий у больных с НДНМП независимо от вызвавших их неврологических заболеваний являются снижение риска развития осложнений – поражения почек, инфекции мочевыводящих путей, камнеобразования, а также улучшение качества жизни за счет восстановления оттока мочи из МП, удержания мочи и устранение других симптомов нарушенного мочеиспускания [16–18]. Для их достижения рекомендуется тщательный клинический мониторинг состояния больных для как можно более раннего начала лечения выявляемых урологических расстройств [19]. Особенно тщательное наблюдение требуется больным РС со значением по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale) >5 баллов, которое рассматривают как фактор риска поражения верхних мочевыводящих путей [20].

Лечение нарушений мочеиспускания у пациентов с РС требует согласованного междисциплинарного подхода с привлечением не только урологов, но и неврологов, реабилитологов, а при необходимости и врачей других специальностей [21]. При выборе тактики лечения больных следует учитывать не только урологические показатели, но и фазу основного заболевания, подвижность пациента, сохранность мелкой моторики верхних конечностей, наличие социальной поддержки и коморбидный фон [18]. Так как РС является прогрессирующим заболеванием с изменчивой клинической картиной, больные с нарушенным мочеиспусканием должны находиться под постоянным наблюдением у уролога для возможной коррекции терапии [13, 21].

Поскольку основными типами НДНМП у больных РС являются детрузорная гиперактивность и ДСД, представляется целесообразным подробно остановиться на лечении каждого из этих состояний.

Лечение детрузорной гиперактивности у больных РС

У больных РС выделяют три последовательные линии лечения детрузорной гиперактивности (табл. 2). К 1-й линии относится немедикаментозное и медикаментозное консервативное лечение, ко 2-й линии – ботулинотерапия и нейромодуляция, к 3-й линии – хирургическое лечение [12, 18].

К *немедикаментозному консервативному лечению* относятся поведенческая терапия (коррекция питьевого режима, в частности, смещение основного объема потребляемой

жидкости на первую половину дня при выраженной ноктурии; ограничение потребления продуктов и, по возможности, медикаментов, обладающих мочегонным эффектом) и тренировки мышц тазового дна (ТМТД). Немедикаментозную терапию обычно сочетают с фармакотерапией или нейромодуляцией [22]. Эффект ТМТД обусловлен торможением активности детрузора во время сокращения тазовых мышц [23]. Данные метаанализа, подготовленного V. Sarouna и соавт. (2023 г.), в котором проанализированы результаты 19 исследований, свидетельствуют о достаточно высокой эффективности ТМТД у больных РС с нарушениями мочеиспускания – указывается на уменьшение тяжести НМ и повышение качества жизни пациентов [24]. Этот метод лечения обладает рядом преимуществ – доступностью, неинвазивностью и отсутствием противопоказаний, в то же время не все пациенты с РС способны произвольно сокращать тазовые мышцы и корректно выполнять эти упражнения [6, 25]. В таких случаях возможно проведение тренировок с применением метода биологической обратной связи [19, 26].

Медикаментозная терапия детрузорной гиперактивности также относится к 1-й линии лечения [6, 19, 21]. В ее основе лежит назначение лекарственных средств, обладающих антихолинергическим эффектом. Известно, что сокращения детрузора опосредуются М-холинорецепторами, а назначение антимиускариновых препаратов препятствует их активации нейромедиатором ацетилхолином, приводя к снижению сократительной активности и повышению функциональной емкости МП [27]. У пациентов с детрузорной гиперактивностью антихолинергические препараты способствуют как клиническому улучшению, так и нормализации уродинамических показателей [27, 28]. Эффективность М-холиноблокаторов, применяемых для лечения детрузорной гиперактивности у больных РС – солифенадина, оксипутилина, фезотеродина, толтероидина, троспия хлорида, – подтверждена результатами множества клинических исследований [29–31]. Побочные эффекты антихолинергической терапии, самым частым из которых является сухость во рту, возникают у 35–50% пациентов, а примерно 10% больных прекращают из-за них лечение [32, 33].

Для больных РС особенное значение имеет способность большинства М-холиноблокаторов проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать побочные действия со стороны ЦНС, в частности когнитивные и эмоциональные нарушения [34–36]. В этой связи необходимо тщательно отслеживать антихолинергическую нагрузку проводимого лечения.

Другим важным аспектом применения М-холиноблокаторов является чрезмерное снижение сократительной активности детрузора, что может приводить к ухудшению эвакуаторной функции МП и повышению объема остаточной мочи. Это особенно важно для пациентов с РС, поскольку у значительного числа из них детрузорная гиперактивность сочетается с ДСД, которая сама по себе ухудшает отток мочи из МП [37]. В этой связи при назначении М-холиноблокаторов необходимо контролировать объем остаточной мочи, а само лечение рекомендуется начинать с низких доз М-холиноблокаторов с последующим их увеличением при удовлетворительной переносимости терапии [33, 38].

В ряде исследований при лечении детрузорной гиперактивности у больных РС показана эффективность лекарственных препаратов других групп, но из-за недостаточности доказательной базы не вошедших в соответствующие клинические рекомендации. Так, положительные результаты получены при назначении β_3 -адреномиметиков [39], десмопрессина, особенно при наличии выраженной ноктурии [40], а также комбинации β_3 -адреномиметика и десмопрессина [41]. Весьма перспективными представляются также результаты применения у данной категории боль-

ных отечественного биорегуляторного пептидного препарата, полученного из ткани МП животных [42].

Ботулинотерапия успешно применяется у больных РС для лечения спастичности, приводя к снижению мышечного тонуса и благоприятному влиянию на активную и пассивную функции конечностей [43]. Также ботулинотерапия оказалась высокоэффективным методом лечения детрузорной гиперактивности. Данный метод относится к 2-й линии лечения и используется при неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний к антихолинергической терапии [16, 17].

Ботулинотерапия, несмотря на наличие в своем составе слова «терапия», является малоинвазивным хирургическим методом лечения. Во время ее проведения выполняются инъекции в мышечный слой стенки МП ботулинотоксина типа А (ботулотоксином типа А – БТ-А). Последний представляет собой нейротоксин белковой природы, вырабатываемый анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. В урологии используют два варианта БТ-А, которые известны под непатентованными международными названиями онаботулотоксин (онаБТ-А) и аботулотоксин (абоБТ-А). Они различаются главным образом белками, окружающими активную субстанцию, – собственно сам нейротоксин. Как онаБТ-А, так и аботулотоксин используют для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности [44, 45].

Первое исследование, показавшее возможность применения БТ-А для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности, в том числе у больных РС, проведено в 2005 г. [46]. В дальнейшем эффективность онаБТ-А, а затем и аботулотоксина у больных РС с детрузорной гиперактивностью подтверждена во многих других исследованиях [47, 48]. Внутридетрузорная ботулинотерапия включена в отечественные и международные клинические рекомендации по лечению нейрогенных дисфункций мочевыводящих путей в качестве метода выбора лечения детрузорной гиперактивности [16, 17]. Рекомендованная для клинического применения у таких больных доза онаБТ-А составляет 200 ЕД, аботулотоксина – 600–800 ЕД. В ряде исследований показана эффективность применения у больных РС с детрузорной гиперактивностью онаБТ-А в дозе 100 ЕД, однако у ряда пациентов полной клинической и уродинамической регрессии достичь не удается [49, 50].

К настоящему времени накоплен большой опыт применения внутривезикулярной ботулинотерапии у больных РС. Она внедрена в широкую клиническую практику и во многих странах стала фактически рутинным методом лечения. Так, по данным французского общенационального популяционного ретроспективного исследования, в этой стране с 2014 по 2020 г. внутривезикулярные инъекции БТ по поводу детрузорной гиперактивности выполнены 2912 пациентам с РС, причем каждому больному в среднем проводили 4,7 курса ботулинотерапии с интервалом 5–8 мес [51]. Отмечено, что при повторных инъекциях эффект лечения не уменьшается, а частота побочных эффектов не увеличивается [52, 53]. В то же время при большей продолжительности РС эффективность ботулинотерапии оказывается меньшей, что, по-видимому, связано со снижением растяжимости стенки МП из-за ее склерозирования [54]. Важным аспектом при проведении ботулинотерапии является обязательное обучение пациентов выполнению самокатетеризации, поскольку после внутривезикулярных инъекций БТ повышается риск ухудшения эвакуаторной функции МП вплоть до развития острой задержки мочи.

Нейромодуляция согласно определению Международного общества нейромодуляции – высокотехнологичный метод лечения, заключающийся в использовании имплантируемых и неимплантируемых электрических или химических устройств для повышения качества жизни и функционирования человека. У больных РС нейромодуляция наряду с бо-

тулинотерапией относится ко 2-й линии лечения детрузорной гиперактивности (см. табл. 2). Выделяют тиббиальную, сакральную и транскраниальную нейромодуляцию.

Тиббиальная нейромодуляция заключается в электро-стимуляции *n. tibialis posterior* с помощью поверхностных (накожных) или игольчатых электродов. Данный метод достаточно хорошо изучен, в том числе и при лечении детрузорной гиперактивности вследствие РС [55]. Механизм лечебного действия при стимуляции тиббиального нерва заключается в активации афферентных ветвей соматических нервов, проходящих через спинномозговые корешки L_{IV}-S_{III}, что ингибирует иницирующие произвольную активность детрузора спинальные мотонейроны [55]. В ряде исследований проведено прямое сравнение эффективности тиббиальной нейромодуляции и антихолинергической терапии при нейрогенной детрузорной гиперактивности у больных РС. Полученные результаты оказались противоречивыми. Одни авторы указали на сопоставимость эффектов нейромодуляции и антимускариновых препаратов [56], другие же свидетельствовали о все же большем эффекте М-холиноблокаторов [57, 58]. При интерпретации результатов исследования эффективности тиббиальной нейромодуляции необходимо иметь в виду отсутствие стандартизированных методик ее проведения. В одних исследованиях процедуры проводили ежедневно, а в других – 1 или 2 раза в неделю, также различались длительность самих процедур (чаще всего 20–30 мин) и общая продолжительность курса лечения (6–12 нед) [57, 59, 60].

В опубликованных в последние годы метаанализах подтверждена эффективность у пациентов с РС как транскутанной, так и перкутанной тиббиальной нейромодуляции, что проявляется снижением выраженности НМ и других симптомов ГМП [61, 62]. При этом подчеркнута, что из-за высокой гетерогенности исследований эти результаты следует интерпретировать с осторожностью и требуются дополнительные высококачественные контролируемые исследования и стандартизация методики проведения процедур.

Сакральная нейромодуляция (электро-стимуляция) подразумевает имплантацию постоянного нейростимулятора с проведением электрода к корешкам спинного мозга на уровне сакрального центра мочеиспускания. Механизм лечебного эффекта аналогичен таковому при тиббиальной нейромодуляции. Эффективность сакральной нейромодуляции достаточно высока – положительная динамика клинической симптоматики достигается у 80–90% больных с детрузорной гиперактивностью [63–65]. М. Averbek и соавт. (2020 г.) отмечают, что кандидатами для проведения сакральной нейромодуляции должны быть пациенты со стабильным течением РС, которым не требуется частое выполнение магнитно-резонансной томографии, и, наоборот, для больных с прогрессирующе-рецидивирующей формой РС сакральная нейромодуляция не рекомендуется [64].

Транскраниальная нейромодуляция является неинвазивным методом лечения, во время которого происходит электромагнитное воздействие на головной мозг, в том числе на корковые и подкорковые центры мочеиспускания. В ряде исследований получены данные, что транскраниальная нейромодуляция снижает выраженность расстройств мочеиспускания у больных РС [66, 67]. Для внедрения данного метода в практическую медицину требуются стандартизация методики и подтверждение его эффективности в высококачественных клинических исследованиях.

Лечение ДСД и гипоактивности детрузора у больных РС

Нарушение оттока мочи из МП, выявляемое у примерно 1/2 больных РС, развивается вследствие ДСД и значительно реже – гипоактивности или аконтрактильности детрузора [7, 9, 13]. Отсутствие самостоятельного мочеиспу-

скания при РС наблюдается относительно редко. Помимо непосредственно неврологических причин эвакуаторную функцию МП могут ухудшать прием М-холиноблокаторов или внутридрузорные инъекции БТ.

Медикаментозное лечение

В ряде исследований показано улучшение оттока мочи у больных РС с ДСД при назначении α -адреноблокаторов (α -АБ) [68–71]. Результаты метаанализа клинических исследований, выполненного М. Schneider и соавт. (2019 г.), показали, что α -АБ могут быть эффективными при лечении некоторых больных РС с задержкой мочи независимо от пола пациентов. При этом отмечено, что таких исследований недостаточно для утверждения об обоснованности лечения ДСД у больных РС α -АБ [72]. Недостаточная эффективность α -АБ может быть связана с тем, что они влияют на гладкие мышцы, тогда как ДСД обусловлена нерасслаблением поперечно-полосатых мышц наружного уретрального сфинктера. В то же время вполне целесообразно назначение α -АБ больным РС в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также пациентам, принимающим антимускариновые препараты [6, 12].

Другим направлением лечения ДСД является назначение миорелаксантов центрального действия (баклофен). Несмотря на доказанную эффективность перорального приема баклофена у больных со спастичностью скелетных мышц, его проницаемость через гематоэнцефалический барьер низкая, что ограничивает потенциальную пользу для лечения пациентов с ДСД. Ряд авторов указывают на возможность применения баклофена у пациентов с ДСД, в том числе и при интратекальном пути его введения [69, 73], но клинические исследования, выполненные в соответствии с принципами доказательной медицины и которые бы подтвердили эти выводы, не проводились.

Лечебные мероприятия у больных с гипоактивностью и аконтрактильностью детрузора направлены на улучшение опорожнения МП и профилактику вторичного поражения почек. В ряде исследований показано некоторое улучшение сократительной активности детрузора при назначении ингибиторов холинэстеразы и холиномиметиков [74, 75], однако доказательная база эффективности их применения недостаточна. Возможным решением проблемы лечения гипоактивности детрузора являются сакральная электро-стимуляция и экстракорпоральная магнитная стимуляция, что требует дополнительных исследований [75, 76]. В целом необходимо отметить, что консервативное лечение ДСД и гипоактивности/аконтрактильности детрузора у больных неврологического профиля, в том числе РС, остается нерешенной проблемой медицины.

Ботулинотерапия в урологии впервые применена при лечении именно больных с ДСД еще в 1988 г. [77]. Однако первое клиническое исследование, выполненное в соответствии с принципами доказательной медицины, завершено только в 2005 г. [78]. В нем сравнивали эффективность онаБТ-А в дозе 100 ЕД и плацебо, которые вводили трансперинеально в наружный уретральный сфинктер 86 больным РС. Через 30 дней после инъекции у пациентов основной группы отмечены увеличение объема мочеиспусканий и улучшение уродинамических показателей, однако объем остаточной мочи не изменялся. В дальнейшем показана возможность выполнения больным РС и с ДСД с разной степенью успешности инъекций онаБТ-А в дозе 100 ЕД в наружный уретральный сфинктер трансуретральным, трансректальным или трансперинеальным способом [79, 80]. В целом результаты проведенных исследований по оценке эффективности БТ у больных с ДСД носят противоречивый характер, что связано, по-видимому, с различиями в характеристиках участвовавших в них больных и технике инъекций [81]. Необходимо проведение

дальнейших исследований в данном направлении. При выполнении внутрисфинктерных инъекций БТ-А необходимо учитывать возникновение стрессового НМ вследствие релаксации сфинктера, что также может ограничивать применение данного метода лечения.

Периодическая катетеризация является основным методом лечения больных РС с нарушением эвакуаторной функции МП, обеспечивает его регулярное и полное опорожнение [82, 83]. Частота катетеризации зависит от индивидуальных особенностей пациентов и функциональной емкости МП, объема остаточной мочи, суточного потребления жидкости, некоторых уродинамических показателей (растяжимости МП, величины внутрипузырного давления, наличия детрузорной гиперактивности). Обычно рекомендуется выполнять периодическую катетеризацию МП 4–6 раз в сутки. При отсутствии позывов к мочеиспусканию катетеризацию проводят каждые 4 ч [83]. У пациентов с РС с сохраненным мочеиспусканием, но увеличенным объемом остаточной мочи также показано проведение периодической катетеризации для эвакуации остаточной мочи после спонтанного или провоцированного мочеиспускания.

Периодическая катетеризация является предпочтительным методом опорожнения МП, и только при невозможности ее выполнения выбираются другие методы – надлобковое дренирование (цистостома) или постоянный уретральный катетер. Наличие цистостомы повышает риск вторичного сморщивания МП и персистенции мочевой инфекции. По этим причинам в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях указывается необходимость по возможности ограничивать использование цистостомии при НДНМП [16, 17]. Для предотвращения сморщивания МП у пациентов во время нахождения у них цистостомического дренажа показана «тренировка» МП. Она включает в себя периодическое пережатие дренажной трубки (сначала на 1 ч с постепенным увеличением этого периода до 3–4 ч или возникновения позыва к мочеиспусканию), попытку нормального мочеиспускания с последующим «разжатием» дренажа и опорожением МП. «Тренировку» МП желательно начинать на 6–7-е сутки после установки эпицистостомического дренажа, а после троакарной цистостомии – уже на 3-е сутки. Длительное дренирование МП постоянным уретральным катетером также сопряжено с риском развития осложнений, в первую очередь инфекционных.

При наличии у пациента с РС и задержкой мочи постоянного уретрального катетера или цистостомы необходимо рассмотреть вопрос о его переводе на периодическую катетеризацию [83]. На такую возможность указывает способность пациента удерживать мочу при пережатой цистостоме при наполнении МП более 200 мл. При соблюдении необходимой частоты периодической катетеризации надлобковый мочепузырный свищ закрывается самостоятельно. При необходимости, чаще у мужчин и при длительном нахождении дренажа, устанавливают уретральный катетер на 3–5 сут до закрытия свища.

Периодическая катетеризация может проводиться средним медицинским персоналом, лицами, не имеющими специального медицинского образования (родственниками, лицами, ухаживающими за пациентами), а также самими пациентами (самокатетеризация МП). В последнем случае больного следует обучить технике ее выполнения. Проведение самокатетеризации требует определенных когнитивных, зрительных и сенсомоторных навыков, которые не всегда присутствуют у пациентов с РС. Самокатетеризация может вызвать сложности у пациентов с моторными нарушениями верхних конечностей, связанные с недостаточным щипковым и цилиндрическим захватом пальцев кисти для удержания катетера. Для этих целей разработаны специальные удерживающие катетер приспособления, которые подбираются индивидуально.

Возможность перевода пациента с РС на самокатетеризацию должна оцениваться в каждом конкретном случае индивидуально. Подавляющее число пациентов с РС, которым показана периодическая катетеризация, – более 80% [84] – успешно справляются с этой процедурой. По данным американского регистра North American Research Committee on Multiple Sclerosis, в США используют или использовали уретральный катетер 15% больных РС, из которых 80% пациентов выполняют периодическую самокатетеризацию [85].

Хирургическое лечение НДНМП у больных РС проводится редко и только при неэффективности других методов лечения и высоком риске поражения верхних мочевыводящих путей. К основным оперативным вмешательствам у данной категории больных относятся аугментационная цистопластика, цистэктомия, различные виды деривации мочи, сфинктеротомия, сакральная ризотомия [6, 18, 21].

Заключение

Нарушения мочеиспускания являются частыми клиническими проявлениями РС, снижающими качество жизни больных иотягочающими течение основного заболевания. Тактика лечения больных РС с дисфункциями нижних мочевыводящих путей строго индивидуальна и зависит от характера и выраженности дисфункций, состояния мочевых путей, наличия осложнений, неврологического статуса и ряда других факторов. Адекватное лечение снижает риск развития осложнений, улучшает, а в ряде случаев восстанавливает накопительную и эвакуаторную функции мочевыводящих путей и повышает качество жизни больных. Симптоматика НДНМП у больных РС крайне изменчива, поэтому пациенты должны находиться под наблюдением уролога для своевременной коррекции терапии. Многие вопросы, относящиеся к лечению связанных с РС расстройств мочеиспускания, пока еще остаются без ответов. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для повышения эффективности лечения данной категории больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38(2):212-25. DOI:10.1055/s-0038-1649502
2. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Schmidt TE, Yakhno NN. *Rasseiannyi skleroz: rukovodstvo dlia vrachei.* 5-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].

3. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):E305. DOI:10.3390/brainsci10050305
4. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, et al. European multiple sclerosis platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Spain. *Mult Scler.* 2017;23(2_suppl):166-78. DOI:10.1177/1352458517708672
5. Зырянов А.В., Баженов И.В., Филиппова Е.С., и др. Эпидемиология и характер расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. *Вестник урологии.* 2020;8(2):29-36 [Zyrianov AV, Bazhenov IV, Philippova ES, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients. *Urology Herald.* 2020;8(2):29-36 (in Russian)]. DOI:10.21886/2308-6424-2020-8-2-29-36
6. Bientinesi R, Gandi C, Bassi P. Managing Urological Disorders in Multiple Sclerosis Patients: A Review of Available and Emerging Therapies. *Int Neurolog J.* 2020;24(2):118-26. DOI:10.5213/inj.2040028.01
7. Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J MS Care.* 2020;22(2):91-9. DOI:10.7224/1537-2073.2019-030
8. de Sèze M, Ruffon A, Denys P, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007;13(7):915-28. DOI:10.1177/1352458506075651
9. Кузьмин И.В. Дисфункции нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом. Патогенез, симптоматика, диагностика. *Урологические ведомости.* 2023;13(2):145-56 [Kuzmin IV. Dysfunctions of the lower urinary tract in patients with multiple sclerosis. Pathogenesis, symptomatology, diagnosis. *Urology Reports.* 2023;13(2):145-56 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved529654
10. Browne C, Salmon N, Kehoe M. Bladder dysfunction and quality of life for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2015;37(25):2350-8. DOI:10.3109/09638288.2015.1027007
11. Araki I, Matsui M, Ozawa K, et al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol.* 2003;169(4):1384-7. DOI:10.1097/01.ju.0000049644.27713.c8
12. Moussa M, Abou Chakra M, Papatsoris AG, et al. Perspectives on urological care in multiple sclerosis patients. *Intractable Rare Dis Res.* 2021;10(2):62-74. DOI:10.5582/irdr.2021.01029
13. Domurath B, Flachenecker P, Henze T, et al. [Current aspects of neurogenic dysfunctions of the lower urinary tract in multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* 2021;92(4):349-58 (in German). DOI:10.1007/s00115-020-01046-0
14. Ghasemi V, Kiani Z, Alizadeh S, et al. Prevalence of stress urinary incontinence and urge urinary incontinence in multiple sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Neural Sci.* 2024. DOI:10.1007/s10072-024-07570-0
15. Касян Г.Р., Древаль Р.О., Кривобородов Г.Г., и др. Социально-экономические аспекты нейрогенных дисфункций в урологии. *Урология.* 2020;5(5):127-32 [Kasyan GR, Dreval RO, Krivoborodov GG, et al. Socio-economic aspects of neurogenic dysfunctions in urology. *Urologia.* 2020;5(5):127-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2020.5.127-132
16. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2. Дата доступа: 01.07.2024 [Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2 Accessed: 01.07.2024 (in Russian)].
17. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. Guideline of European Urological Association. 2024. Neuro-Urology. Available at: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology>. Accessed: 01.07.2024.
18. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(3-4):E110-5. DOI:10.5489/auaj.4059
19. Medina-Polo J, Adot JM, Allué M, et al. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *NeuroUrol Urodyn.* 2020;39(2):762-70. DOI:10.1002/nau.24276
20. Ineichen BV, Schneider MP, Hlavica M, et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(4):529-34. DOI:10.1177/1352458517703801
21. PhéV, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol.* 2016;13(5):275-88. DOI:10.1038/nrurol.2016.53
22. Lúcio A, D'ancona CA, Perissinotto MC, et al. Pelvic Floor Muscle Training With and Without Electrical Stimulation in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(4):414-9. DOI:10.1097/WON.0000000000000223
23. Shafik A, Shafik IA. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol.* 2003;20(6):374-7. DOI:10.1007/s00345-002-0309-9
24. Sapouna V, Thanopoulou S, Papiriakis D, et al. Pelvic Floor Muscle Training and Its Benefits for Multiple Sclerosis Patients Suffering From Urinary Incontinence and Sexual Dysfunction. *Cureus.* 2023;15(10):e47086. DOI:10.7759/cureus.47086
25. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В. Лечение нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей у больных рассеянным склерозом. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(1):22-30 [Filippova ES, Bazhenov IV, Zyrianov AV. Treatment of lower urinary tract neurogenic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(1):22-30 (in Russian)].
26. Кротова Н.О., Кузьмин И.В., Улитко Т.В. Метод биологической обратной связи в лечении и реабилитации женщин с недержанием мочи. *Вестник восстановительной медицины.* 2020;6(100):57-65 [Krotova NO, Kuzmin IV, Ulitko TV. Biofeedback in Treatment and Rehabilitation of Urinary Incontinence in Women. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020;6(100):57-65 (in Russian)]. DOI:10.38025/2078-1962-2020-100-6-57-65
27. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord.* 2013;51(6):432-41. DOI:10.1038/sc.2013.19
28. Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(5):273-9 [Kuzmin IV, Kuzmina SV. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(5):273-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
29. van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol.* 2011;2011:834753. DOI:10.1155/2011/834753
30. Proietti S, Lepri E, Lepri L, et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine fumarate in the treatment of overactive bladder symptoms in patients affected by Multiple Sclerosis: long term follow up. *Euro Urol Suppl.* 2012;11:e468-e468a.
31. Amarengo G, Sutory M, Zachoval R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *NeuroUrol Urodyn.* 2017;36(2):414-21. DOI:10.1002/nau.22945
32. Zonić-Imamović M, Imamović S, Čičkušić A, et al. Effects of Treating an Overactive Urinary Bladder in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med Acad.* 2019;48(3):271-7. DOI:10.5644/ama2006-124.267
33. Andretta E, Finazzi Agrò E, Calabrese M, et al. Antimuscarinics for neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis: real-life data. *Ther Adv Urol.* 2022;14:17562872221122484. DOI:10.1177/17562872221122484
34. Cruce R, Vosoughi R, Freedman MS. Cognitive impact of anticholinergic medication in MS: Adding insult to injury? *Mult Scler Relat Disord.* 2012;1(4):156-61. DOI:10.1016/j.msard.2012.05.002
35. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты. *Клиническая геронтология.* 2021;27(11-12):21-34 [Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clinical Gerontology.* 2021;27(11-12):21-34 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499202111-12021-034
36. Коршунова Е.С., Коршунов М.Н., Нужный Е.П., и др. Нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь: фокус на когнитивную функцию. *Урология.* 2021;5(5):35-40 [Korshunova ES, Korshunov MN, Nuzhnyi EP, et al. Neurogenic overactive bladder: focus on cognitive function. *Urologia.* 2021;5(5):35-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.5.35-40
37. Крупин В.Н., Белова А.Н. Нейрогенный мочевой пузырь и рассеянный склероз. *Современные технологии в медицине.* 2011;4:126-35 [Krupin VN, Belova AN. Neurogenic bladder and multiple sclerosis. *Modern Technologies in Medicine.* 2011;4:126-35 (in Russian)].
38. Кузьмин И.В. Персонализированный подход к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря. *Урологические ведомости.* 2023;13(3):267-82 [Kuzmin IV. Personalized approach to pharmacotherapy of overactive bladder. *Urology Reports.* 2023;13(3):267-82 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved569404
39. Akkoc Y. Efficacy and safety of mirabegron for treatment of neurogenic detrusor overactivity in adults with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review. *Spinal Cord.* 2022;60(10):854-61. DOI:10.1038/s41393-022-00853-3
40. Phé V, Schneider MP, Peyronnet B, et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *NeuroUrol Urodyn.* 2019;38(2):563-71. DOI:10.1002/nau.23921
41. Zachariou A, Filippini M, Baltogiannis D, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol.* 2017;24(6):9107-13.
42. Абдуллах Н., Белоусов И.И., Гончарова З.А., и др. Влияние регуляторных пептидов на нейрогенную дисфункцию нижних мочевых путей при рассеянном склерозе. Данные одного центра. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2024;5(2):79-90 [Abdallah N, Belousov II, Goncharova ZA, et al. Influence of regulatory peptides on neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Data of one center. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2024;5(2):79-90 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2024-5-2-79-90
43. Костенко Е.В. Применение ботулинического токсина типа А в симптоматической терапии и медицинской реабилитации пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(10):17-25 [Kostenko EV. The use of botulinum toxin type A in symptomatic therapy and medical rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(10):17-25 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202312310117
44. Karsenty G, Denys P, Amarengo G, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol.* 2008;53(2):275-87. DOI:10.1016/j.eururo.2007.10.013
45. Кривобородов Г.Г., Кузьмин И.В., Ромих В.В. Аботулоксин А (Диспорт®) в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора. *Урология.* 2023;2:122-9 [Krivoborodov GG, Kuzmin IV, Romikh VV. Aboobotulinum toxin A (Dysport®) for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. *Urologia.* 2023;2:122-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2023.2.122-129

46. Schurch B, de Sèze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174(1):196-200. DOI:10.1097/01.ju.0000162035.73977.1
47. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;62(5):452-7. DOI:10.1002/ana.21209
48. Denys P, Castaño Botero JC, Vita Nunes RL, et al. AbobotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity regardless of spinal cord injury or multiple sclerosis etiology: Pooled analysis of two phase III randomized studies (CONTENT1 and CONTENT2). *NeuroUrol Urodyn*. 2023;42(1):153-67. DOI:10.1002/nau.25062
49. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol*. 2010;184(3):1011-6. DOI:10.1016/j.juro.2010.05.035
50. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., и др. Оценка клинической эффективности внутривезикулярных инъекций ботулинического токсина типа А в дозе 100 ЕД у пациентов с рассеянным склерозом с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. *Урологические ведомости*. 2020;10(1):25-32 [Filippova ES, Bazhenov IV, Zyrjanov AV, et al. Clinical effectiveness of intradetrusor injections of botulinum toxin type a in dose 100 units in multiple sclerosis patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urology Reports*. 2020;10(1):25-32 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved10125-32
51. Bensmail D, Karam P, Forestier A, et al. Trends in Botulinum Toxin Use among Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Toxins (Basel)*. 2023;15(4):280. DOI:10.3390/toxins15040280
52. Joussein C, Popoff M, Phé V, et al. Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(2):799-806. DOI:10.1002/nau.23352
53. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Амдий Р.Э., и др. Длительная ботулинотерапия гиперактивного мочевого пузыря: мифы и реальность. *Урологические ведомости*. 2022;12(1):71-84 [Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Amdiy RE, et al. Long-term botulinum therapy for overactive bladder: myths and reality. *Urology Reports*. 2022;12(1):71-84 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved104335
54. Ehren I, Volz D, Farrelly E, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(4):335-40. DOI:10.1080/00365590601068835
55. Rahnama'i MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(11):1274-80. DOI:10.1177/1352458519894714
56. Canbaz Kabay S, Kabay S, Mestan E, et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. *NeuroUrol Urodyn*. 2017;36(1):104-10. DOI:10.1002/nau.22868
57. Zonić-Imamović M, Imamović S, Čičkušić A, et al. Effects of Treating an Overactive Urinary Bladder in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med Acad*. 2019;48(3):271-7. DOI:10.5644/ama2006-124.267
58. Majdinasab N, Orakifar N, Kouti L, et al. Solifenacin versus posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder in patients with multiple sclerosis. *Front Neurosci*. 2023;17:1107886. DOI:10.3389/fnins.2023.1107886
59. de Sèze M, Raibaut P, Gallien P, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. *NeuroUrol Urodyn*. 2011;30(3):306-11. DOI:10.1002/nau.20958
60. Sapouna V, Zikopoulos A, Thanopoulou S, et al. Posterior Tibial Nerve Stimulation for the Treatment of Detrusor Overactivity in Multiple Sclerosis Patients: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2024;14(4):355. DOI:10.3390/jpm14040355
61. Guitynavard F, Mirmosayyeb O, Razavi ERV, et al. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) for lower urinary tract symptoms (LUTS) treatment in patients with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103392. DOI:10.1016/j.msard.2021.103392
62. Tahmasbi F, Hosseini S, Hajebrahimi S, et al. Efficacy of Tibial Nerve Stimulation in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Among Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol Res Pract*. 2023;49(2):100-11. DOI:10.5152/tud.2023.22241
63. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2010;58(6):865-74. DOI:10.1016/j.euro.2010.09.024
64. Averbeck MA, Moreno-Palacios J, Aparicio A. Is there a role for sacral neuromodulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *Int Braz J Urol*. 2020;46(6):891-901. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.10
65. Смирнов Д.С., Пасхин Д.Л., Декопов А.В., и др. Опыт использования эпидуральной и сакральной нейростимуляции в лечении расстройств мочеиспускания при рассеянном склерозе. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2023;15(5):306 [Smirnov DS, Paschin DL, Dekopov AV, et al. Experience of using epidural and sacral neurostimulation in the treatment of urinary disorders in multiple sclerosis. *Russian Neurosurgical Journal named after professor AL Polenov*. 2023;15(5):306 (in Russian)].
66. Centonze D, Petta F, Versace V, et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(2):269-71. DOI:10.1177/1352458506070729
67. Khavari R, Tran K, Helekar SA, et al. Noninvasive, Individualized Cortical Modulation Using Transcranial Rotating Permanent Magnet Stimulator for Voiding Dysfunction in Women with Multiple Sclerosis: A Pilot Trial. *J Urol*. 2022;207(3):657-68. DOI:10.1097/JU.0000000000002297
68. O'Riordan JJ, Doherty C, Javed M, et al. Do alpha-blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J Urol*. 1995;153(4):1114-6.
69. Kilicaslan H, Ayan S, Vuruskan H, et al. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia with baclofen and doxazosin. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(3-4):537-41. DOI:10.1007/s11255-006-0071-9
70. Станкович Е.Ю., Борисов В.В., Демина Т.Л. Тамсулозин в лечении детрузорно-сфинктерной диссинергии мочевого пузыря у больных рассеянным склерозом. *Урология*. 2004;4(4):48-51 [Stankovich EYu, Borisov VV, Demina TL. Tamsulosin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia of the urinary bladder in patients with multiple sclerosis. *Urologia*. 2004;4(4):48-51 (in Russian)].
71. Moon KH, Park CH, Jung HC, et al. A 12-Week, Open Label, Multi-Center Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Silodosin on Voiding Dysfunction in Patients with Neurogenic Bladder. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015;7(1):27-31. DOI:10.1111/luts.12044
72. Schneider MP, Tornic J, Sýkora R, et al. Alpha-blockers for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *NeuroUrol Urodyn*. 2019;38(6):1482-91. DOI:10.1002/nau.24039
73. Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *NeuroUrol Urodyn*. 1993;12(2):163-70. DOI:10.1002/nau.1930120210
74. Mukouyama H, Nakasone K, Shimabukuro H, et al. [Effect of distigmine at 5 mg daily in patients with detrusor underactivity]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2014;105(1):10-6 (in Japanese). DOI:10.5980/jpnjuro
75. Bayrak Ö, Dmochowski RR. Underactive bladder: A review of the current treatment concepts. *Turk J Urol*. 2019;45(6):401-9. DOI:10.5152/tud.2019.37659
76. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., и др. Экстракорпоральная магнитная стимуляция в урологии. *Урологические ведомости*. 2021;11(4):345-53 [Amdiy RE, Al-Shukri SK, Kuzmin IV, et al. Extracorporeal magnetic stimulation in urology. *Urology Reports*. 2021;11(4):345-53 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved84474
77. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988;139(5):919-22. DOI:10.1016/s0022-5347(17)42717-0
78. Gallien P, Reymann JM, Amarengo G, et al. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1670-6. DOI:10.1136/jnnp.2004.045765
79. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина типа А при лечении нарушений опорожнения мочевого пузыря у неврологических больных. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):49-52 [Mazo EB, Krivoborodov GG, Efremov NS. Botulinum A toxin in the treatment of patients with detrusor external sphincter dyssynergia and neurogenic low detrusor contractility. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2008;80(10):49-52 (in Russian)].
80. Tsai SJ, Ying TH, Huang YH, et al. Transperineal injection of botulinum toxin A for treatment of detrusor sphincter dyssynergia: localization with combined fluoroscopic and electromyographic guidance. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(5):832-6. DOI:10.1016/j.apmr.2008.10.023
81. Utomo E, Groen J, Blok BF. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD004927.
82. Castel-Lacanal E, Gamé X, De Boissezon X, et al. Impact of intermittent catheterization on the quality of life of multiple sclerosis patients. *World J Urol*. 2013;31(6):1445-50. DOI:10.1007/s00345-012-1017-8
83. Tornic J, Sartori AM, Gajewski JB, et al. Catheterization for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(8):2315-22. DOI:10.1002/nau.23733
84. Vahter L, Zopp I, Kreegipuu M, et al. Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. *Mult Scler*. 2009;15(3):379-84. DOI:10.1177/1352458508098599
85. Mahajan ST, Frasure HE, Marrie RA. The prevalence of urinary catheterization in women and men with multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med*. 2013;36(6):632-7. DOI:10.1179/2045772312Y.00000000084

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024

Хирургическое лечение истинного дивертикула мочевого пузыря у пациента с аплазией левой почки

В.В. Протошак, Н.Ю. Игловиков✉, Н.П. Кушниренко, Н.Н. Харитонов, В.К. Карандашов, С.М. Гозалишвили, Р.М. Мухтаров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Дивертикул мочевого пузыря (ДМП) – это слепо заканчивающееся мешковидное выпячивание стенки мочевого пузыря с вовлечением мышечного слоя или без такового. ДМП подразделяют на истинные (врожденные) и ложные (приобретенные), одиночные и множественные. Чаще встречаются ложные дивертикулы, которые развиваются при инфравезикальной обструкции, обусловленной стриктурой уретры, новообразованиями предстательной железы, нейрогенными расстройствами и другими заболеваниями нижних мочевых путей. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно тактики лечения ДМП, поэтому выбор метода лечения осуществляется на основании определения причины возникновения ДМП, оценки клинических проявлений и результатов диагностики (локализации, размеров, количества и др.), а также выявления сопутствующих аномалий и заболеваний верхних мочевых путей. Приоритетным лечением ДМП является хирургическое. В статье представлено наблюдение пациента с аномалией развития в виде аплазии левой почки в сочетании с крупным врожденным ДМП в области отсутствующего устья левого мочеточника. Приведены результаты обследования и лечения в виде лапароскопической дивертикулэктомии. Сделан краткий обзор литературы по проблеме ДМП.

Ключевые слова: дивертикул мочевого пузыря, хроническая задержка мочи, аплазия почки, аномалия развития, лапароскопическое иссечение дивертикула

Для цитирования: Протошак В.В., Игловиков Н.Ю., Кушниренко Н.П., Харитонов Н.Н., Карандашов В.К., Гозалишвили С.М., Мухтаров Р.М. Хирургическое лечение истинного дивертикула мочевого пузыря у пациента с аплазией левой почки. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):452–454. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202766

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Surgical treatment of a true diverticulum of the bladder in a patient with aplasia of the left kidney. Case report

Vladimir V. Protoshak, Nikolai Yu. Iglovikov✉, Nikolay P. Kushnirenko, Nikolay N. Haritonov, Vasily K. Karandashov, Sergei M. Gozalishvili, Radjab M. Mukhtarov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

A bladder diverticulum (BD) is a blindly terminating sac-like protrusion of the bladder wall with or without involvement of the muscular layer. BDs are categorized into true (congenital) and false (acquired), single and multiple. False diverticula are more common and develop in infravesical obstruction due to urethral stricture, prostate neoplasms, neurogenic disorders and other lower urinary tract diseases. Currently, there are no clear recommendations regarding the tactics of treatment of BD, so the choice of treatment method is based on the determination of the cause of BD, assessment of clinical manifestations and diagnostic results (localization, size, number, etc.), as well as the identification of concomitant anomalies and diseases of the upper urinary tract. The priority in the treatment of BD is surgical treatment. The article presents the observation of a patient with a developmental anomaly in the form of aplasia of the left kidney combined with a large congenital BD in the area of the missing mouth of the aplasic left ureter. The results of examination and treatment in the form of laparoscopic diverticulectomy are presented. A brief review of the literature on the problem of diverticulosis has been carried out.

Keywords: bladder diverticulum, chronic urinary retention, aplasia of the kidney, developmental anomaly, laparoscopic excision of the diverticulum

For citation: Protoshak VV, Iglovikov NYu, Kushnirenko NP, Haritonov NN, Karandashov VK, Gozalishvili SM, Mukhtarov RM. Surgical treatment of a true diverticulum of the bladder in a patient with aplasia of the left kidney. Case report. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):452–454. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202766

Информация об авторах / Information about the authors

✉Игловиков Николай Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. и клиники урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: iglovikov@yandex.ru

Протошак Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. и клиники урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Кушниренко Николай Петрович – д-р мед. наук, доц. каф. и клиники урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Харитонов Николай Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. и клиники урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Карандашов Василий Кириллович – врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием клиники урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Гозалишвили Сергей Медгарович – врач-онколог онкологического отд-ния клиники урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Мухтаров Раджаб Мухтарович – клин. ординатор каф. урологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

✉Nikolai Yu. Iglovikov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: iglovikov@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-2027-9573

Vladimir V. Protoshak – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-4996-2927

Nikolay P. Kushnirenko – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0009-0004-1960-4696

Nikolay N. Haritonov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0009-0005-9340-4470

Vasily K. Karandashov – oncologist, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0009-0001-5155-9491

Sergei M. Gozalishvili – oncologist, Kirov Military Medical Academy

Radjab M. Mukhtarov – Clinical Resident, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0009-0009-3434-0592

Введение

Дивертикул мочевого пузыря (ДМП) – это слепо оканчивающееся мешковидное выпячивание стенки мочевого пузыря с вовлечением мышечного слоя или без такового. ДМП чаще всего располагается в области устьев мочеточников и боковых стенок мочевого пузыря, реже – на верхушке или в области дна. ДМП могут быть одиночными и множественными, истинными (врожденными) и ложными (приобретенными). Частота истинных ДМП невелика – примерно 1,7%. Истинные дивертикулы развиваются во время беременности под воздействием на плод неблагоприятных факторов. В таких условиях ДМП могли сопутствовать редко встречающимся сочетаниям аномалий верхних мочевых путей, включая гомолатеральную аплазию почки и мочеточника [1, 2]. Сочетание аплазии почки и врожденного ДМП относится к порокам развития, связанным с нарушением индуцирующего влияния протока метанефроса на метанефрогенную бластему; рис. 1 [3].

В случае истинного дивертикула его стенка имеет те же слои, что и стенка мочевого пузыря. Более часто в клинической практике встречаются приобретенные ДМП, представляющие собой выпячивание слизистой оболочки на участках, где мышечный слой стенки мочевого пузыря развит слабо или атрофирован. Ложные ДМП развиваются при инфравезикальной обструкции, обусловленной стриктурой уретры, новообразованиями предстательной железы, нейрогенными расстройствами и воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей [1, 3]. У ложного дивертикула стенка образована слизистой оболочкой, которая, подобно грыже, выпячивается через волокна детрузора [4].

Диагностика ДМП включает такие инструментальные методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография малого таза с контрастным усилением, цистография и цистоскопия [4]. Уродинамическое исследование показано при подозрении на нейрогенный компонент в возникновении ДМП.

В лечении ДМП хирургические методы являются основными, особенно востребованными в случаях возникновения осложнений в виде рецидивирующей инфекции, камней или опухоли, нарушения выделительной функции почки на стороне дивертикула, большого объема остаточной мочи. Выбор тактики хирургического лечения зависит от локализации, размеров ДМП и обусловленного им нарушения уродинамики [5]. При небольших размерах используют трансуретральную эндоскопическую фульгурацию слизистой оболочки ДМП [4, 6]. При более крупных ДМП хирургическое пособие в объеме дивертикулэктомии может быть осуществлено как стандартным нижнесрединным доступом, так и лапароскопическим. Использование роботизированной дивертикулэктомии дает результаты, эквивалентные лапароскопическим методам, но с выздоровлением в более короткие сроки, со средней продолжительностью пребывания в лечебном учреждении 2,4 койко-дня [7]. Двойной подход, трансвезикальный и экстравезикальный, следует использовать в тех случаях, когда ДМП очень больших размеров или сращен с окружающими структурами.

Материалы и методы

Представлено наблюдение сочетанной аномалии развития мочевой системы у мужчины в виде истинного дивертикула левой стенки мочевого пузыря и аплазии левой почки и мочеточника. Обследование включало лабораторные и инструментальные методы исследования (УЗИ, КТ, магнитно-резонансную томографию, цистоскопию, цистографию). В качестве хирургического лечения использован метод лапароскопической дивертикулэктомии.

Результаты

Пациент В., 68 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на боль в левой подвздошной области, чувство

Рис. 1. Схематическое изображение формирования вторичной почки.

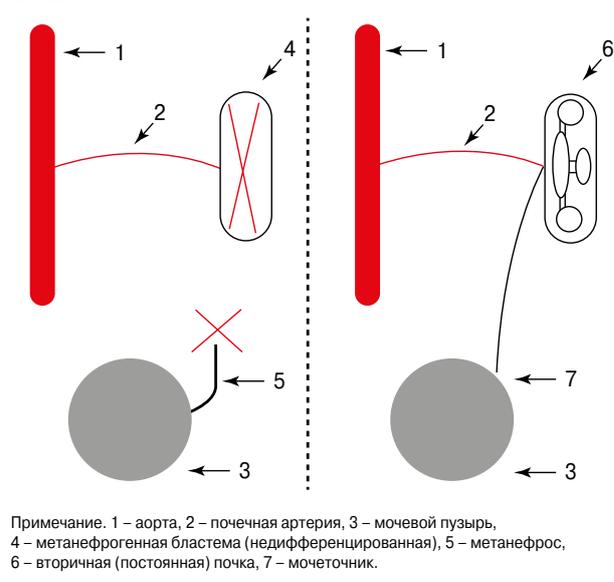
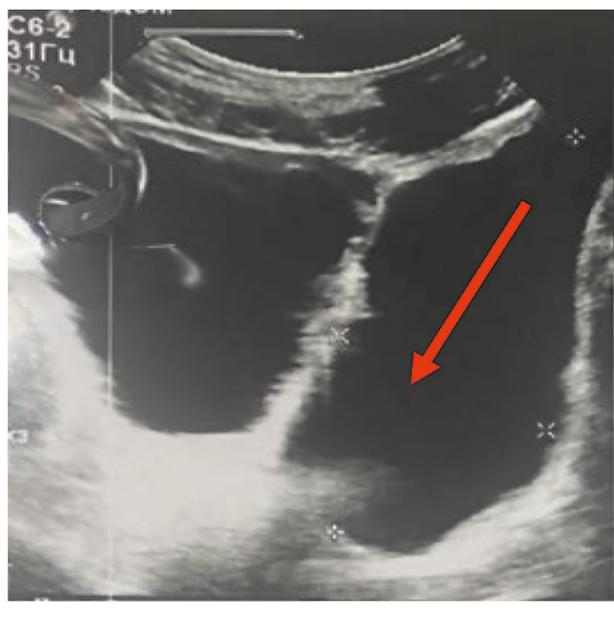


Рис. 2. Пациент В., ультразвунограмма мочевого пузыря. Стрелкой указан ДМП.



неполного опорожнения мочевого пузыря, слабую струю мочи на протяжении 8 мес. При УЗИ на левой стенке мочевого пузыря выявлен дивертикул, объем которого колебался в пределах от 400 до 700 мл. Объем мочевого пузыря составил 250–350 мл. Количество остаточной мочи в мочевом пузыре составило 56 мл, в дивертикуле – 604 мл (рис. 2).

Наряду с ДМП выявлена аномалия в виде аплазии левой почки. В правой почке определена простая субкапсулярная киста объемом 15 см³. Объем предстательной железы составил 18,2 см³. При урофлоуметрии максимальная скорость мочеиспускания равнялась 15,0 мл/с, средняя – 8 мл/с при объеме мочеиспускания 210 мл. В перечень выполненных исследований вошли КТ живота и таза с контрастированием, микционная цистография и фиброуретроцистодивертикулоскопия. При последнем исследовании устье левого мочеточника не выявлено (рис. 3–6).

На основании результатов обследования поставлен диагноз «истинный ДМП, врожденное отсутствие левой почки и левого мочеточника, киста единственной функционирующей правой почки, хроническая болезнь почек II стадии»

Рис. 3. Пациент В., компьютерная томограмма живота и таза: а – аплазия левой почки, ДМП; б – ДМП.



Рис. 4. Пациент В., 3D-реконструкция аплазии левой почки и левого мочеточника.

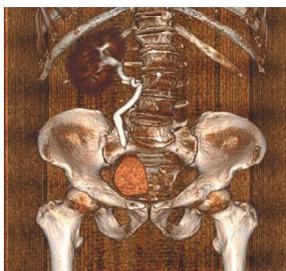


Рис. 5. Пациент В., микционная цистограмма, ДМП.



Рис. 6. Пациент В., фиброуретроцистодивертикулоскопия: а – устье ДМП; б – стенка ДМП.

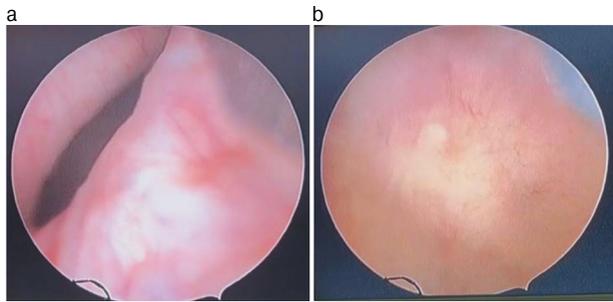


Рис. 7. Пациент В., макропрепарат ДМП после хирургического лечения в объеме лапароскопической дивертикулэктомии.



Рис. 8. Пациент В., цистограмма на 8-й день после лапароскопической дивертикулэктомии (отсутствие затеков).



сохраненной сократительной способности мочевого пузыря оптимальным методом лечения является дивертикулэктомия.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

(скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин/1,73 м²). С учетом большого объема ДМП и наличия в нем остаточной мочи в количестве 604 мл выполнены лапароскопическая дивертикулэктомия и эпицистостомия. Макропрепарат удаленного ДМП представлен на рис. 7.

Послеоперационный период протекал гладко. Цистостомический дренаж удален на 3-и сутки, уретральный катетер – на 12-е. После удаления катетера самостоятельное мочеиспускание восстановилось. Урофлоуметрия: максимальная скорость мочеиспускания – 16,0 мл/с, средняя – 9 мл/с. При УЗИ мочевого пузыря: объем мочевого пузыря 350 мл, остаточной мочи нет. По данным ретроградной цистографии затеков не выявлено (рис. 8).

Заключение

Гомолатеральное сочетание ДМП и аплазии почки относится к редким порокам развития мочевой системы. Для данной патологии при большом объеме дивертикула, доказанном отсутствии инфравезикальной обструкции и

Литература/References

1. Abou Zahr R, Chalhoub K, Ollaik F, Nohra J. Congenital Bladder Diverticulum in Adults: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Urol.* 2018;2018:9748926. DOI:10.1155/2018/9748926
2. Bencheikroun A, Belahnech Z, Faik M, et al. Utérus didelphe, hémivagin borgne, agénésie rénale avec diverticule urétéral, homolatéral droit à abouchement ectopique vulvaire et hypospadias féminin [Didelphic uterus, blind hemi-vagina, renal agenesis with right, homolateral ureteral diverticulum with ectopic opening into the vulva and female hypospadias]. *Prog Urol.* 1991;1(4):600-5 (in French).
3. Айвазян А.В., Войно-Ясенецкий А.М. Пороки развития почки и мочеточников. М.: Наука, 1988 [Aivazyan AV, Voino-Jasenskii AM. Poroki razvitiia pochek i mochetochnikov. Moscow: Nauka, 1988 (in Russian)].
4. Сиваков А.А., Протошак В.В., Гозалишвили С.М., и др. Диагностика и лечение дивертикулов мочевого пузыря. *Урологические ведомости.* 2023;13(2):177-85 [Sivakov AA, Protoshchak VV, Gozalishvili SM, et al. Diagnostics and treatment of bladder diverticula. *Urology reports (St.-Petersburg).* 2023;13(2):177-85 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved508768
5. Pham KN, Jeldres C, Hefty T, Corman JM. Endoscopic Management of Bladder Diverticula. *Rev Urol.* 2016;18(2):114-7. DOI:10.3909/riu0701
6. Thürhoff JW, Roos FC, Thomas C, et al. Surgery illustrated – surgical Atlas: Robot-assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. *BJU Int.* 2012;110(11):1820-36. DOI:10.1111/j.1464-410X.2012.11576.x
7. Halaseh SA, Leslie SW. Bladder Diverticulum. In: StatPearls [Internet]. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.05.2024
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024

Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе различных заболеваний

М.А. Варданян^{✉1}, Э.И. Пилюгина², А.С. Бадлаева¹, В.Д. Чупрынин¹, Н.А. Буралкина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Гута-Клиник», Москва, Россия

Аннотация

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) является клеточным процессом, в ходе которого эпителиальные клетки приобретают фенотип и свойства мезенхимальных. Этот процесс играет большую и важную роль в прогрессировании различных заболеваний, пусковых механизмах на различных стадиях развития как у мужчин, так и у женщин разной возрастной категории. Проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что пусковые факторы ЭМП в патогенезе различных заболеваний схожи. Воздействие на молекулярно-биологические мишени ЭМП предотвратит формирование заболеваний на ранних этапах. Данный факт будет способствовать поиску таргетных препаратов для лечения таких пациентов.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, злокачественные и доброкачественные заболевания

Для цитирования: Варданян М.А., Пилюгина Э.И., Бадлаева А.С., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе различных заболеваний. Consilium Medicum. 2024;26(7):455–460. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202966

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of various diseases: A review

Mariam A. Vardanyan^{✉1}, Ellina I. Pilyugina², Alina S. Badlaeva¹, Vladimir D. Chuprynin¹, Natalya A. Buralkina¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Guta-Clinic, Moscow, Russia

Abstract

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a cellular process in which epithelial cells acquire the phenotype and properties of mesenchymal cells. This process plays a large and important role in the progression of various diseases, in the launch of trigger mechanisms at various stages of development, both in men and women, of different age categories. The conducted analysis of literary data allows us to conclude that the triggering factors of EMT in the pathogenesis of various diseases are similar. The impact on the molecular biological targets of EMT will prevent the formation of diseases at early stages. This fact will contribute to the search for targeted drugs for the treatment of such patients.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, malignant and benign diseases

For citation: Vardanyan MA, Pilyugina EI, Badlaeva AS, Chuprynin VD, Buralkina NA. The role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of various diseases: A review. Consilium Medicum. 2024;26(7):455–460. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202966

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это клеточный процесс, в ходе которого подавляются функции эпителия и эпителиальные клетки приобретают фенотип и поведение мезенхимальных [1]. Современные исследования ЭМП начались с исследований, направленных на понимание морфогенеза тканей в процессе развития, поведения клеток в культуре и инвазивности при прогрессировании рака [2].

Впервые важность этого процесса в эмбриогенезе признала Э. Хей в конце 1970-х годов и начала обсуждать концепцию «эпителиально-мезенхимальной трансформации» (ЭМТ). Будучи американским исследователем эмбриологии, она изучала клеточные процессы, влияющие на развитие эмбрионов. В 1982 г. Э. Хэй и аспирант Гарварда Г. Гринбург открыли этот процесс, взяв эпителиальные ткани куриных эмбрионов и вырастив их внутри коллагате-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Варданян Мариам Ашотовна** – аспирант каф. общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mv132013@mail.ru

Пилюгина Элина Ивановна – врач-хирург ООО «Гута-Клиник». E-mail: ellinapilyugina@gmail.com

Бадлаева Алина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_badlaeva@oparina4.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием, секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

[✉]**Mariam A. Vardanyan** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mv132013@mail.ru; ORCID: 0009-0002-4619-1431

Ellina I. Pilyugina – Surgeon, Guta-Clinic. E-mail: ellinapilyugina@gmail.com; ORCID: 0009-0003-5440-7674

Alina S. Badlaeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_badlaeva@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

Natalya A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

новых гелей. Они наблюдали, что эпителиальные клетки трансформировались в мезенхимальные стволовые клетки. В 1995 г. Э. Хэй обобщила этот процесс в одной из своих наиболее цитируемых статей «Обзор эпителиально-мезенхимальной трансформации» [3]. Впоследствии ЭМТ наблюдалась в контексте формирования нервного гребня [4], формирования сердечного клапана [5] и регрессии мюллерова протока [6], а также в эксплантах эпителиальной ткани *in vitro* [7]. Процесс ЭМТ изначально называли «эпителиально-мезенхимальным переходом», чтобы отличать его от процесса неопластической трансформации, обычно используемого сообществом исследователей рака. Термин ЭМП стал использоваться после первой встречи Ассоциации эпителиально-мезенхимального перехода, которая объединила представителей этой области в 2003 г.

Во время ЭМП эпителиальные клетки теряют свои «эпителиальные свойства»: разрывают соединения, лишаются апикально-базальной полярности, реорганизуется цитоскелет, что позволяет клетке активно перемещаться; синтезируются ферменты, деградирующие внеклеточный матрикс; меняются программы сигнализации, вследствие чего меняются форма и ген репрограммирования – клетки приобретают мезенхимальный фенотип. Клетки с «мезенхимальным фенотипом» способны к усиленной миграции, инвазии, у них повышена резистентность к апоптозу и синтезу ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Все это позволяет клеткам оставить место изначальной локализации, пройти через базальную мембрану и перемещаться по сосудистому руслу в дистальные органы [8]. ЭМТ влечет за собой глубокие морфологические и фенотипические изменения клетки [9].

В зависимости от биологического контекста существует 3 типа ЭМП. Первый тип участвует в эмбриогенезе и формировании органов [10], нервного гребня [11], морфогенезе сердечных клапанов и вторичного неба [12], а также способствует формированию прикрепления плаценты [13, 14], образованию первичной мезодермы [15], формированию мезо- и эндодермы [16]. Второй тип нужен для регенерации ткани при ее повреждении, также этот тип участвует в процессе фиброза органа [8]. Третий тип связан с диссеминацией ракового процесса, чем объясняются вторичные карциномы с аналогичным фенотипом первичной опухоли.

Активация ЭМП. Активации ЭМП могут способствовать различные факторы, такие как воспалительные цитокины [17], металлопротеиназы [18], ингибиторы сборки мембран [19], а также микроокружение опухоли [20]. Микроокружение опухоли состоит из ассоциированных с раком фибробластов, эндотелиальных клеток и нескольких типов иммунных клеток. Большинство этих клеток секретируют цитокины и хемокины для регулирования программы ЭМТ при прогрессировании заболевания. И наоборот, опухолевые клетки, подвергающиеся ЭМП, могут вырабатывать иммуносупрессивные цитокины или хемокины, усугубляющие иммуносупрессивное состояние микроокружения опухоли, что способствует развитию рака [21]. В процессах заживления ран участвуют индукторы ЭМП (факторы роста): эпидермальный фактор роста, фактор роста гепатоцитов и фактор роста фибробластов (FGF). Известно, что среди FGF трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) является основной движущей силой фиброза. В процессе реэпителизации ведущую роль играет транскрипционный фактор (ТФ) SLUG. Металлопротеиназы или ингибиторы сборки мембран способствуют активации процесса путем локального изменения базальной мембраны. В определенном участке базальной мембраны происходит экспрессия ТФР- β , эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-2 или FGF-2, которые облегчают ЭМТ путем связывания эпителиальных рецепторов [22–25].

Существуют **эпителиальные и мезенхимальные маркеры ЭМП**. Наиболее изученными эпителиальными маркерами являются Е-кадгерин, муцин-1, десмоплакин, окклюдин и клаудин. Ключевые мезенхимальные маркеры – нейронный кадгерин (N-кадгерин), виментин, гладкомышечный актин, фибронектин и др. [26].

Е-кадгерин экспрессируется в большинстве нормальных эпителиальных тканей [27], а также в эмбриональных тканях млекопитающих [28]. Это белок адгезии эпителиальных клеток, важным компонентом которого является цитоплазматический домен, который состоит из двух субдоменов: мембранного проксимального цитоплазматического домена и β -катенин-связанного домена. Е-кадгерин через β -катенин-связанный домен соединен с цитоскелетом посредством α -, β -, γ - и p120-катенина, формируя комплекс Е-кадгерин- β -катенин- α -катенин-актин, участвующий в запуске каскада сигнальных путей в клетке [29, 30]. N-кадгерин представляет собой кальцийзависимый одноцепочечный трансмембранный гликопротеин. В тканях взрослого организма N-кадгерин является компонентом мезенхимальных тканей, эндотелия сосудов и нервной ткани, выполняя свои адгезионные функции [29, 31]. Высокая экспрессия N-кадгерина встречается в нервной системе, в нейронных клетках он обеспечивает адгезию, а в других нормальных клетках экспрессируется на низких уровнях [32]. N-кадгерин принимает участие в реализации ряда сигнальных путей, главным образом в сигнальном пути с участием рецепторов FGF [33]. В последние годы обнаружено, что N-кадгерин аномально экспрессируется при различных злокачественных новообразованиях человека, таких как рак молочной железы (РМЖ), рак предстательной железы (РПЖ), рак легких и урогенитальный рак [34–37]. Также есть исследование, где описано снижение уровня N-кадгерина при некоторых заболеваниях, например таких, как болезнь Хантингтона [38], восприимчивость к аритмиям [39].

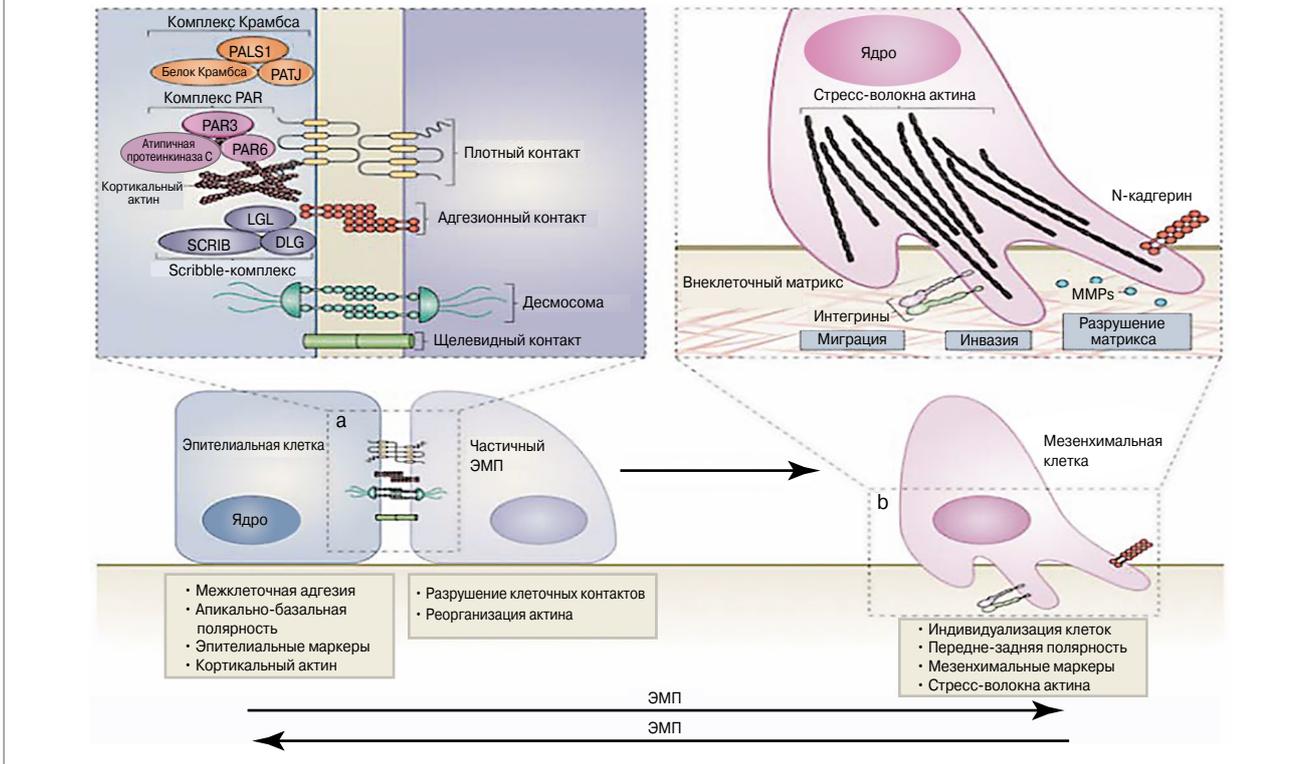
В регуляции прогрессирования ЭМТ/ЭМП также играют важную роль ТФ (такие как SNAIL, ZEB, TWIST и др. [40–43]), микроРНК, эпигенетические и посттранскрипционные регуляторы [44]. ТФ контролируют процессы экспрессии генов путем связывания с хроматином, который играет важную роль в прогрессировании рака и метастазировании [45]. Обнаружено, что семейства TWIST1, SLUG, SNAIL, ZEB1 (TCF8/DEF1), ZEB2 (SIP1) и FOX являются ингибиторами транскрипции Е-кадгерина. Эти ЭМТ-ТФ тесно связаны с инициацией рака, прогрессированием, инвазией и метастазированием, а также с устойчивостью к лечению путем регуляции экспрессии различных генов с помощью различных комбинаций [46].

Наши текущие знания не позволяют точно сказать, есть ли линейная последовательность клеточно-биологических изменений по мере постепенного продвижения клеток в рамках программы ЭМТ или же различные маршруты расходятся в нескольких направлениях от начальной точки ослабления или потери эпителиальных соединений (рис. 1).

ЭМП наиболее изучен при злокачественных заболеваниях как у мужчин, так и у женщин, но в последнее время все чаще встречаются сведения о данном процессе и в патогенезе доброкачественных заболеваний. ЭМП описан в таких опухолях, как меланома [47], РПЖ [48], рак поджелудочной железы [49, 50] и РМЖ [51], рак желчного пузыря [52] и др. У мужчин часто диагностируемым видом рака является РПЖ [53, 54]. При РПЖ экспрессия Е-кадгерина и N-кадгерина обратно пропорциональна (экспрессия Е-кадгерина снижается, N-кадгерина – повышается) [55–61]. ZEB1 подавляет экспрессию Е-кадгерина, и его уровень коррелирует с оценкой Глисона [62, 63]. Наблюдается повышение уровня ТФР- β [64, 65] и отрицательная корреляция с уровнем ZEB1 [66–68].

Рак поджелудочной железы до 2030 г. станет 2-й по значимости причиной смертности после рака легких [69, 70],

Рис. 1. Клеточные изменения в рамках программы ЭМТ: *a* – разрыв клеточных контактов (десмосом). Разрушение комплексов полярности и потеря клеткой полярности. Снижение экспрессии эпителиальных генов и активация экспрессии мезенхимальных генов; *b* – реорганизация структуры клеточного актина и приобретение моторики и способности к инвазии (формирование филоподий, матричных металлопротеаз) [41].



поражает преимущественно людей старше 60–65 лет, одинаково часто как мужчин, так и женщин [71, 72]. Прогноз 5-летней выживаемости составляет примерно 9% [73, 74]. На ранних стадиях заболевания опухолевые клетки патогенетически проявляют более эпителиальное состояние и при прогрессировании карциномы постепенно приобретают мезенхимальные (N-кадгерин) и теряют эпителиальные маркеры (E-кадгерин) [75, 76].

Рак легких является 2-м по распространенности раком у мужчин после РПЖ и у женщин после РМЖ (725 тыс. случаев). Несмотря на значительные улучшения в лечении, выживаемость пациентов по-прежнему остается низкой. Обнаружено, что повышенная экспрессия E-кадгерина заметно снижает инвазию/миграцию опухолевых клеток [77]. Напротив, повышающая регуляция экспрессии N-кадгерина связана с метастазированием немелкоклеточного рака легкого [78].

Фронтальная фиброзная алопеция (ФФА) является системным заболеванием кожи, проявляющимся ограниченной зоной поражения в височных и теменных областях, обычно встречается у женщин средних лет (приблизительно в 56 лет) [79]. Область выпадения волос выглядит как блестящая атрофичная бледная полоса [80]. В очагах ФФА происходят патологические изменения, развиваются стойкая воспалительная реакция и разрушение иммунных привилегий, которые приводят к разрушению эпителиальных стволовых клеток волосяных фолликулов и активации ЭМП в области пораженного участка, что является ключевым процессом в патогенезе заболевания [81]. В поражениях ФФА обнаружены сдвиг маркеров и факторов ЭМП, аномальное повышение SNAIL1, SNAIL2, ZEB1 и TWIST1, мезенхимальных маркеров (виментин, фибронектин) и понижение эпителиальных маркеров (E-кадгерин) [82, 83].

Эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (ЭДРФ) в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [84, 85]. Доказано, что в ЭДРФ [86] вовлечено несколько генов,

связанных с ЭМП (FGF-2 [87, 88], TGF- β [89, 90], моноцитарным хемотаксическим протеином-1 [91], интерлейкином-1 β [92] и ФНО- α [93]). В эндотелиальных клетках роговицы при ЭДРФ выявлено изменение экспрессии ZEB1 и SNAIL1, что в свою очередь делает эндотелиальные клетки более чувствительными к TGF- β [94–98].

При хроническом риносинусите факторы, вызывающие ЭМТ, и связанные с ними молекулярные механизмы ведут к нейтрофильному воспалению. По данным разных авторов, риносинуситом в той или иной форме страдают от 5 до 15% взрослого населения (мужчин и женщин) и около 5% детей [99, 100]. Доказано, что в слизистой оболочке носа у пациентов с хроническим риносинуситом по сравнению с нормальной слизистой снижаются эпителиальные маркеры, такие как E-кадгерин, молекулы плотного соединения, включая *zonula occludens-1*, окклюдин и клаудины [101, 102]. Затем трансформированные клетки экспрессируют мезенхимальные маркеры, такие как α -гладкомышечный актин, N-кадгерин, виментин, металлопротеиназы и TF, связанные с ЭМТ, включая SNAIL, SLUG и TWIST [103, 104].

Карциносаркомы – редкие опухоли, содержащие опухолевые клетки, которые находятся в промежуточном состоянии (обладают как эпителиальными, так и мезенхимальными свойствами) [105–114]. Во время многоступенчатого прогрессирования изначально доброкачественных карцином эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные признаки, которые придают им способность локально проникать в соседние ткани, а затем распространяться в отдаленные ткани. Большая часть этого фенотипического прогрессирования в сторону повышенной инвазивности зависит от активации ЭМТ [46, 115–119]. Клетки карциномы могут осуществлять коллективную миграцию локально без активации ЭМТ, возможно, используя механизмы коллективной миграции, аналогичные тем, которые использовались во время развития. Однако неясно, могут ли клетки первичной карциномы завершить весь процесс рас-

пространения метастазов без активации программы ЭМТ. Поведение клеток карциномы, которые переходят в промежуточные эпителиально-мезенхимальные состояния (Е/М-состояния), переключается с поведением эпителиальных клеток при нормальном развитии. Раковые клетки проходят градиацию фенотипических состояний, каждое из которых связано с комбинациями эпителиальных и мезенхимальных маркеров [46, 119, 120].

В настоящее время считается, что ЭМТ играет фундаментальную роль в прогрессировании опухоли и образовании метастазов [120, 121]. Механизмы, запускающие метастазирование, остаются малоизученными.

Помимо опухолевого эпителиа снижение экспрессии E-кадгерина наблюдалось также в эпителиальных тканях некоторых доброкачественных поражений, которые имеют общие черты злокачественных новообразований, таких как аденома простаты [122–125], а также при эндометриозе [126–128]. При эндометриозе имеет место частичный ЭМП, который заключается в сохранении клеткой межклеточных контактов, но при этом приобретении ею мезенхимальных свойств. Это установлено при изучении мезенхимальных маркеров: белков ZEB1, SNAIL, SLUG и TWIST1, а также виментина и N-кадгерина. Экспрессия последних двух белков пока не имеет доказанной корреляции между эктопическим и эутопическим эндометрием и, как следствие, роли в патогенезе ЭМП при эндометриозе. Белок ZEB1 участвует в инвазии опухоли и ее распространении и имел повышенную экспрессию в клетках эутопического эндометрия в 8 раз, но активировался он исключительно в эктопическом эндометрии, особенно при глубоком инфилтративном эндометриозе. Экспрессия белков SNAIL и SLUG оказалась повышена в эктопическом эндометрии, особенно при эндометриозе яичников. Повышенная экспрессия TWIST1 во всех рассматриваемых исследованиях зафиксирована в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим [129].

Заключение

Таким образом, изучение ЭМП, а особенно его пусковых факторов в патогенезе различных заболеваний, имеет перспективное направление, так как начальные звенья данного процесса могут быть использованы в качестве мишени для его таргетной терапии, что может предотвратить запуск патогенетической цепочки и развитие заболевания. Данная обзорная статья, как и многие другие, призывает проводить дополнительные исследования, которые в конечном итоге могут привести к патогенетическим и этиологическим методам лечения доброкачественных (эндометриоза) и злокачественных заболеваний.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.А. Вardanян, Э.И. Пилюгина, Н.А. Буралкина – концепция и разработка дизайна исследования; М.А. Вardanян – сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Н.А. Буралкина, А.С. Бадлаева, В.Д. Чупрынин – редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.A. Vardanyan, E.I. Pilyugina, N.A. Buralkina – developing the concept and design of the study; M.A. Vardanyan – collecting publications, processing and analyzing material on the topic, writing the text of the article; N.A. Buralkina, A.S. Badlaeva, V.D. Chuprynin – editing the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Yang J, Antin P, Berr G, et al. EMT International Association (EMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(6):341-52. DOI:10.1038/s41580-020-0237-9
2. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(6):442-54. DOI:10.1038/nrc822
3. Gleason K, Elizabeth Dexter Hay (1927–2007). Embryo Project Encyclopedia 2017-07-26. Available at: <https://hdl.handle.net/10776/12968>. Accessed: 01.08.2024.
4. Newgreen DF, Ritterman M, Peters EA. Morphology and behaviour of neural crest cells of chick embryo in vitro. *Cell Tissue Res.* 1979;203:115-40. DOI:10.1007/BF00234333.
5. Markwald RR, Fitzharris TP, Manasek FJ. Structural development of endocardial cushions. *Am J Anat.* 1977;148:85-119. DOI:10.1002/aja.1001480108
6. Trelstad RL, Hayashi A, Hayashi K, Donahoe PK. The epithelial-mesenchymal interface of the male rat Mullerian duct: loss of basement membrane integrity and ductal regression. *Dev Biol.* 1982;92:27-40. DOI:10.1016/0012-1606(82)90147-6
7. Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol.* 1982;95:333-9. DOI:10.1083/jcb.95.1.333
8. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420-8. DOI:10.1172/JCI39104
9. Francou A, Anderson KV. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in Development and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2020;4:197-220. DOI:10.1146/annurev-cancerbio-030518-055425
10. Aclouque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest.* 2009;119:1438-49.
11. Duband JL, Monier F. Epithelium-mesenchyme transition during neural crest development. *Acta Anat (Basel).* 1995;154(1):63-78.
12. Azhar M, Schultz J, Grupp J, et al. Transforming growth factor beta in cardiovascular development and function. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(5):391-407.
13. Yamakoshi S, Bai R, Chaen T. Expression of mesenchymal-related genes by the bovine trophoblast following conceptus attachment to the endometrial epithelium. *Reproduction.* 2012;143(3):377-87.
14. Uchida H, Maruyama T, Nishikawa-Uchida S, et al. Studies using an in vitro model show evidence of involvement of epithelial-mesenchymal transition of human endometrial epithelial cells in human embryo implantation. *J Biol Chem.* 2012;287(7):4441-50.
15. Saunders LR, McClay DR. Sub-circuits of a gene regulatory network control a developmental epithelial-mesenchymal transition. *Development.* 2014;141(7):1503-13.
16. Viebahn C. Epithelio-mesenchymal transformation during formation of the mesoderm in the mammalian embryo. *Acta Anat (Basel).* 1995;154(1):79-97.
17. Yang R, Yi M, Xiang B. Novel Insights on Lipid Metabolism Alterations in Drug Resistance in Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:875318. DOI:10.3389/fcell.2022.875318
18. Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol.* 2001;159:1465-75.
19. Zeisberg M, Bonner G, Maeshima Y, et al. Renal fibrosis: collagen composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Am J Pathol.* 2001;159:1313-21.
20. Buhmann C, Brockmueller A, Harsha C. Evidence That Tumor Microenvironment Initiates Epithelial-To-Mesenchymal Transition and Celestin A can Suppress it in Colorectal Cancer Cells. *Front Pharmacol.* 2021;12:699842. DOI:10.3389/fphar.2021.699842
21. Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor Immune Microenvironment during Epithelial-Mesenchymal Transition. *Clin Cancer Res.* 2021;27(17):4669-79. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4459
22. Fan JM, Ng YY, Hill PA, et al. Transforming growth factor-beta regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro. *Kidney Int.* 1999;56:1455-67.
23. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, Neilson EG. The early role of FSP1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol.* 1997;273:563-74.
24. Morali OG, Delmas V, Moore R, et al. IGF-II induces rapid beta-catenin relocation to the nucleus during epithelium to mesenchyme transition. *Oncogene.* 2001;20:4942-50.
25. Strutz F, Zeisberg M, Ziyadeh FN, et al. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int.* 2002;61:1714-28.
26. Ньето М.А. Пластичность эпителиа: общая тема в эмбриональных и раковых клетках. *Наука.* 2013;342:1234850 [Nyeto MA. Plastichnost epiteliia: obshchaya tema v embrionalnykh i rakovykh kletkakh. *Nauka.* 2013;342:1234850 (in Russian)].
27. Hatta K, Okada TS, Takeichi M. A monoclonal antibody disrupting calcium-dependent cell-cell adhesion of brain tissues: possible role of its target antigen in animal pattern formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(9):278993. DOI:10.1073/pnas.82.9.2789
28. Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophoblast epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(17):8263-7. DOI:10.1073/pnas.91.17.8263

29. Andrews JL, Kim AC, Hens JR. The role and function of cadherins in the mammary gland. *Breast Cancer Research*. 2012;14(1):203.
30. Roy F, Bex G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:3756-88.
31. Angst BD, Marcozzi C, Magee AI. The cadherin superfamily. *J Cell Sci*. 2001;114(4):1-9.
32. Saadatmand S, de Kruif EM, Sajat A, et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100(2):252-60.
33. Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherin-mediated cellular signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:509-14.
34. Drivalos A, Chrisofos M, Efstathiou E, et al. Expression of alpha5-integrin, alpha7-integrin, Epsilon-cadherin, and N-cadherin in localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016;34(4):165e111-68.
35. Hui L, Zhang S, Dong X, et al. Prognostic significance of twist and N-cadherin expression in NSCLC. *PLoS One*. 2013;8(4):e62171.
36. Muramaki M, Miyake H, Terakawa T, et al. Expression profile of E-cadherin and N-cadherin in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease recurrence in patients undergoing nephroureterectomy. *Urology*. 2011;78(6):1443-7.
37. Seo DD, Lee HC, Kim HJ, et al. Neural cadherin overexpression is a predictive marker for early postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(7 Pt. 1):1112-8.
38. Reis SA, Thompson MN, Lee JM. Striatal neurons expressing full-length mutant huntingtin exhibit decreased N-cadherin and altered neurogenesis. *Hum Mol Genet*. 2011;20(12):2344-55. DOI:10.1093/hmg/ddr127
39. Li J, Levin MD, Xiong Y, et al. N-cadherin haploinsufficiency affects cardiac gap junctions and arrhythmic susceptibility. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(3):597-606. DOI:10.1016/j.yjmcc.2007.11.013
40. Miettinen PJ, Ebner R, Lopez AR, Derynck R. TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors. *J Cell Biol*. 1994;127(6 Pt. 2):2021-36.
41. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-96.
42. De Craene B, Bex G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(2):97-110.
43. Derynck R, Muthusamy BM, Saetern KY. Signaling pathway cooperation in TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol*. 2014;31:56-66.
44. Cano A. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol*. 2000;2:76-83. DOI:10.1038/35000025
45. Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:128-34. DOI:10.1038/nrc.2017.118
46. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT. 2016. *Cell*. 2016;166:21-45. DOI:10.1016/j.cell.2016.06.028
47. Hsu MY, Meier FE, Nesbit M, Hsu JY. E-cadherin expression in melanoma cells restores keratinocyte-mediated growth control and down-regulates expression of invasion-related adhesion receptors. *Am J Pathol*. 2000;156:1515-25. DOI:10.1158/0002-9440.10165023-7
48. Ruscetti M, Quach B, Dadashian EL, et al. Tracking and Functional Characterization of Epithelial-Mesenchymal Transition and Mesenchymal Tumor Cells during Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Res*. 2015;75:2749-59. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-3476
49. Krebs AM, Mitschke J, Lasierra Losada M, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer. *Nat Cell Biol*. 2017;19:518-29. DOI:10.1038/ncb3513
50. Mattioli P, Fiadone G, Paolino G, et al. Epithelial-mesenchymal transition in undifferentiated carcinoma of the pancreas with and without osteoclast-like giant cells. *Virchows Arch*. 2021;478(2):319-26. DOI:10.1007/s00428-020-02889-3
51. Van Keymeulen A, Lee MY, Ousset M, et al. Reactivation of multipotency by oncogenic PIK3CA induces breast tumour heterogeneity. *Nature*. 2015;525:119-23. DOI:10.1038/nature14665
52. Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Spontaneous apoptosis in gallbladder carcinoma. Relationships with clinicopathologic factors, expression of E-cadherin, bcl-2 protooncogene, and p53 oncosuppressor gene. *Cancer*. 1996;78:2101-10. DOI:10.1002/(SICI)1097-0142(199611)78:10<2101::AID-CNCR10>3.0.CO;2-2
53. Barlow LJ, Shen MM. SnapShot: Prostate cancer. *Cancer Cell*. 2013;24:400-1.
54. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: Cancer J Clin*. 2016;66:7-30.
55. Imamichi Y, Konig A, Gress T, Menke A. Collagen type I-induced Smad-interacting protein 1 expression downregulates E-cadherin in pancreatic cancer. *Oncogene*. 2007;26:2381-5.
56. Maeda G, Chiba T, Okazaki M, et al. Expression of SIP1 in oral squamous cell carcinomas: implications for E-cadherin expression and tumor progression. *Int J Oncol*. 2005;27:1535-41.
57. Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, et al. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2006;131:830-40.
58. Spaderna S, Schmalhofer O, Wahlbuhl M, et al. The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. *Cancer Res*. 2008;68:537-44.
59. Spoelstra NS, Manning NG, Higashi Y, et al. The transcription factor ZEB1 is aberrantly expressed in aggressive uterine cancers. *Cancer Res*. 2006;66:3893-902.
60. Nauseef JT, Henry MD. Epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer: paradigm or puzzle? *Nat Rev Urol*. 2011;8:428-39.
61. Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TP, et al. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol*. 1996;148:1375-80.
62. Wallerand H, Robert G, Pasticier G, et al. The epithelial-mesenchymal transition-inducing factor TWIST is an attractive target in advanced and/or metastatic bladder and prostate cancers. *Urol Oncol*. 2010;28:473-9.
63. Liu YN, Yin JJ, Abou-Kheir W, et al. miR-1 and miR-200 inhibit EMT via Slug-dependent and tumorigenesis via Slug-independent mechanisms. *Oncogene*. 2012;32(3):296-306.
64. Adler HL, McCurdy MA, Kattan MW, et al. Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol*. 1999;161:182-7.
65. Wikstrom P, Stattin P, Franck-Lissbrant I, et al. Transforming growth factor beta1 is associated with angiogenesis, metastasis, and poor clinical outcome in prostate cancer. *Prostate*. 1998;37:19-29.
66. Zhang J, Ma L. MicroRNA control of epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31:653-62.
67. Lamouille S, Subramanyam D, Billelo R, Derynck R. Regulation of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions by microRNAs. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25:200-7.
68. Zaravinos A. The Regulatory Role of MicroRNAs in EMT and Cancer. *J Oncol*. 2015;2015:865816.
69. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, et al. Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12.
70. Lohr M. Is it possible to survive pancreatic cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:236-7.
71. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA: A Cancer J Clin*. 2018;68(6):425-45. DOI:10.3322/caac.21494
72. Ганцев Ш.Х. Онкология: Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Медицинское информационное агентство, 2006 [Gantsev ShKh. Onkologiya: Uchebnik dlia studentov meditsinskikh vuzov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006 (in Russian)].
73. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10:10-27.
74. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74:2913-21.
75. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(2):69-84. DOI:10.1038/s41580-018-0080-4
76. Nieto MA. Context-specific roles of EMT programmes in cancer cell dissemination. *Nat Cell Biol*. 2017;19(5):416-8. DOI:10.1038/ncb3520
77. Mateen S, Raina K, Agarwal C, et al. Silibinin synergizes with histone deacetylase and DNA methyltransferase inhibitors in upregulating E-cadherin expression together with inhibition of migration and invasion of human non-small cell lung cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 345:206-14.
78. Zhang X, Liu G, Kang Y, et al. N-cadherin expression is associated with acquisition of EMT phenotype and with enhanced invasion in erlotinib-resistant lung cancer cell lines. *PLoS One*. 2013;8:e576922013.
79. Vano-Galvan S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcon C, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:670-8. DOI:10.1016/j.jaad.2013.12.003
80. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1-37.
81. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Fonda-Pascual P, et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1739-45. DOI:10.1111/jdv.12487
82. Jozic I, Chéret J, Abujamra BA, et al. A cell membrane-level approach to cicatricial alopecia management: Is caveolin-1 a viable therapeutic target in frontal fibrosing alopecia? *Biomedicines*. 2021;9:572. DOI:10.3390/biomedicines9050572
83. Imanishi H, Ansell DM, Chéret J, et al. Epithelial-to-mesenchymal stem cell transition in a human organ: lessons from lichen planopilaris. *J Invest Dermatol*. 2018;138:511-9. DOI:10.1016/j.jid.2017.09.047
84. Stuart AJ, Romano V, Virgili G, Shortt AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012097. DOI:10.1002/14651858.CD012097.pub2
85. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2361-8. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.07.010
86. Iliff BW, Riazuddin SA, Gottsch JD. The genetics of Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012;7(4):363-75. DOI:10.1586/eop.12.39
87. Lee JG, Kay EP. NF-kB is the transcription factor for FGF-2 that causes endothelial mesenchymal transformation in cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1530-8. DOI:10.1167/iovs.11-9102
88. Chen D, Texada DE, Duggan C, et al. Caspase-3 and -7 mediate apoptosis of human Chang's conjunctival cells induced by enterovirus 70. *Virology*. 2006;347(2):307-22. DOI:10.1016/j.virol.2005.12.005
89. Zhu YT, Chen HC, Chen SY, Tseng SCG. Nuclear p120 catenin unlocks mitotic block of contact-inhibited human corneal endothelial monolayers without disrupting adherent junctions. *J Cell Sci*. 2012;125:3636-48.
90. Li C, Dong F, Jia YN, et al. Notch signal regulates corneal endothelial-to-mesenchymal transition. *Am J Pathol*. 2013;183:786-95.

91. Kawai M, Inoue T, Inatani M, et al. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7951-60.
92. Rieder F, Kessler SP, West GA, et al. Inflammation-induced endothelial-to-mesenchymal transition: A novel mechanism of intestinal fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179:2660-73.
93. Zhang XH, Sun HM, Yuan JQ. Extracellular matrix production of lens epithelial cells. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1303-9.
94. Pitts JF, Jay JL. The association of Fuchs's corneal endothelial dystrophy with axial hypermetropia, shallow anterior chamber, and angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(10):601-4. DOI:10.1136/bjo.74.10.601
95. Chen F, Liu X, Chen Y, et al. Sphere-induced reprogramming of RPE cells into dual-potential RPE stem-like cells. *EBioMedicine.* 2020;52:102618. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.102618
96. Gupta R, Kumawat BL, Paliwal P, et al. Association of ZEB1 and TCF4 rs613872 changes with late onset Fuchs endothelial corneal dystrophy in patients from northern India. *Mol Vis.* 2015;21:1252-60.
97. Lechner J, Dash DP, Muszynska D, et al. Mutational spectrum of the ZEB1 gene in corneal dystrophies supports a genotype-phenotype correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3215-23. DOI:10.1167/iovs.13-11781
98. Yellore VS, Rayner SA, Nguyen CK, et al. Analysis of the role of ZEB1 in the pathogenesis of posterior polymorphous corneal dystrophy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:273-8.
99. Косьяков С.Я., Пискунов Г.З., Атанесян А.Г. Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам: учебное пособие для врачей. М., 2007 [Kosyakov S.A., Piskunov G.Z., Atanesyan A.G. Sovremennaya diagnostika i lecheniye otitov i rinosinusitov soglasno mezhdunarodnym standartam: uchebnoye posobie dlya vrachei. Moscow, 2007 (in Russian)].
100. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии.* 2008;4:7-12 [Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Katinas E.B. Osnovnye printsipy immunokorrigiruyushchei terapii v otorinolaringologii. *Vestnik otorinolaringologii.* 2008;4:7-12 (in Russian)].
101. Hupin C, Gohy S, Bouzin C, et al. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2014;69(11):1540-9. DOI:10.1111/all.12503
102. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1087-96.e10. DOI:10.1016/j.jaci.2012.05.052
103. Schleimer RP. Иммунопатогенез хронического риносинусита и полипоза носа. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:331-57.
104. Bankova LG, Barrett NA. Epithelial cell function and remodeling in nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):333-41. DOI:10.1016/j.anaai.2020.01.018
105. Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, et al. Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancerhost interface. *J Pathol.* 2014;234:410-22
106. Bitterman P, Chun B, Kurman RJ. The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:317-28.
107. DeLong W, Grignon DJ, Eberwein P, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma. An immunohistochemical study of 18 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:636-40.
108. Haraguchi S, Fukuda Y, Sugisaki Y, Yamanaka N. Pulmonary carcinosarcoma: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Pathol Int.* 1999;49:903-8.
109. Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res.* 2008;68:989-97.
110. Yabuuchi Y, Tanaka M, Ono H. Carcinosarcoma of the esophagus with rapid morphological change. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:642.
111. Paniz-Mondolfi A, Singh R, Jour G, et al. Cutaneous carcinosarcoma: further insights into its mutational landscape through massive parallel genome sequencing. *Virchows Arch.* 2014;465:339-50.
112. Paniz-Mondolfi A, Singh R, Jour G, et al. Cutaneous carcinosarcoma and the EMT: to transition, or not to transition? That is the question. *Virchows Arch.* 2015;466:359-60.
113. Somarelli JA. Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol Histopathol.* 2015;30.
114. Koba H, Kimura H, Nishikawa S, et al. Next-generation sequencing analysis identifies genomic alterations in pathological morphologies: a case of pulmonary carcinosarcoma harboring EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2018;122:146-50.
115. Ocaña OH, Córcoles R, Fabra A, et al. Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. *Cancer Cell.* 2012;22:709-24. DOI:10.1016/j.ccr.2012.10.012
116. Tsai JH, Donaher JL, Murphy DA, et al. Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell.* 2012;22:725-36. DOI:10.1016/j.ccr.2012.09.022
117. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev.* 2013;27:2192-206. DOI:10.1101/gad.225334.113
118. Brabletz T. To differentiate or not-routes towards metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:425-36. DOI:10.1038/nrc3265
119. Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, Weinberg RA. EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35:645-54. DOI:10.1007/s10555-016-9648-7
120. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017;168:670-91. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.037
121. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009;139(5):871-90. DOI:10.1016/j.cell.2009.11.007
122. Li F, Pascal LE, Stolz DB, et al. E-cadherin is downregulated in benign prostatic hyperplasia and required for tight junction formation and permeability barrier in the prostatic epithelial cell monolayer. *Prostate.* 2019;79:1226-37. DOI:10.1002/pros.23806
123. O'Malley KJ, Eisermann K, Pascal LE, et al. Proteomic analysis of patient tissue reveals PSA protein in the stroma of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2014;74:892-900. DOI:10.1002/pros.22807
124. Alonso-Magdalena P, Brössner C, Reiner A, et al. A role for epithelial-mesenchymal transition in the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:2859-63. DOI:10.1073/pnas.0812666106
125. Liu J, Zhang J, Fu X, et al. The Emerging Role of Cell Adhesion Molecules on Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2870. DOI:10.3390/ijms24032870
126. He X, Liu N, Mu T, et al. Oestrogen induces epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via circ_0004712/miR-148a-3p sponge function. *J Cell Mol Med.* 2020;24(17):9658-66. DOI:10.1111/jcmm.15495
127. Tan HJ, Deng ZH, Zhang C, et al. CXADR promote epithelial-mesenchymal transition in endometriosis by modulating AKT/GSK-3 β signaling. *Cell Cycle.* 2023;22(21-2):2436-48. DOI:10.1080/15384101.2023.2296242
128. Wang M, Wu Y, He Y, et al. SIRT1 upregulation promotes epithelial-mesenchymal transition by inducing senescence escape in endometriosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):12302. DOI:10.1038/s41598-022-16629-x
129. Konrad L, Dietze R, Riaz MA, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometriosis – When Does It Happen? *J Clin Med.* 2020;9(6):1915. DOI:10.3390/jcm9061915

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024

Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии

Е.В. Бирюкова✉

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ожирение является хроническим полифакторным рецидивирующим состоянием с серьезными последствиями для здоровья людей, которое вносит значительный вклад в статистику заболеваемости и уровня смертности среди населения. Положительный энергетический баланс, который возникает при потреблении пищи в количестве, превышающем расход энергии, либо при снижении расхода энергии считается одним из основных механизмов ожирения. Наиболее часто встречающимся типом ожирения является экзогенное (алиментарно-конституциональное). Существуют различные патофизиологические детерминанты ожирения, среди которых существенная роль отводится самой жировой ткани. Немедикаментозная терапия, включающая изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок, поведенческая терапия, направленная на профилактику или лечение нарушений пищевого поведения, рекомендуются как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения. Вместе с тем использование только немедикаментозных методов часто ограничено недостаточной эффективностью. Фонтурacetам имеет перспективный потенциал для применения в борьбе с ожирением. Выявленные в ходе исследований механизмы влияния фонтурacetама на контроль массы тела, энергетический гомеостаз, углеводный и жировой обмен, анорексигенный и противовоспалительный эффекты являются ключевыми факторами, определяющими его перспективность для применения в комплексной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: ожирение, энергетический баланс, жировая ткань, гипоталамус, хроническое воспаление, нейровоспаление, снижение массы тела, фармакотерапия, фонтурacetам

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии. Consilium Medicum. 2024;26(7):461–469. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.203014

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Obesity – significant medical and social problem of our time: risk factors, pathophysiological determinants, treatment strategies. A review

Elena V. Biryukova✉

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Obesity is a chronic multifactorial recurrent condition with serious health consequences that contributes significantly to the morbidity and mortality in the population. A positive energy balance, which occurs when food is consumed in an amount exceeding the energy consumption or when energy consumption is reduced, is considered one of the main mechanisms of obesity. The most common type of obesity is exogenous (alimentary-constitutional). There are various pathophysiological determinants of obesity, with adipose tissue playing the most significant role. Non-pharmacological therapies, including lifestyle changes through nutritional correction and increase in physical activity, behavioral therapies aimed at preventing or treating eating disorders, are recommended as the first, mandatory, and continuous stage of obesity treatment. However, the use of non-pharmacological interventions alone is often limited by insufficient effectiveness. Fonturacetam has a promising potential for use in the fight against obesity. The mechanisms of fonturacetam influence on body weight control, energy homeostasis, carbohydrate and fat metabolism, anorexigenic and anti-inflammatory effects showed in studies are the key factors determining the prospects of fonturacetam use in the complex therapy of obesity.

Keywords: obesity, energy balance, adipose tissue, hypothalamus, chronic inflammation, neuroinflammation, weight loss, pharmacotherapy, fonturacetam

For citation: Biryukova EV. Obesity – significant medical and social problem of our time: risk factors, pathophysiological determinants, treatment strategies. A review. Consilium Medicum. 2024;26(7):461–469. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.203014

Тревожные темпы распространения ожирения и тесно связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа – СД 2, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, онкологические заболевания – ОЗ, а также иные, помимо значительного влияния на психосоциальное здоровье являются серьезной проблемой для здравоохранения и общества [1, 2]. Эпидемиология и частота развития ожирения, коморбидных патологий зависят от этнических различий, социально-экономических условий

жизни, специфики региона проживания [1]. О глобальном характере эпидемии ожирения свидетельствуют данные Всемирной организации здравоохранения: в 2022 г. ожирением страдал каждый восьмой человек в мире (16% общемировой популяции), а избыточную массу тела (МТ) имели 43% взрослых в возрасте 18 лет и старше [3]. В течение последних 3 десятилетий средний индекс МТ (ИМТ) у мужчин и женщин увеличился на 0,4 и 0,5 кг/м² соответственно [4]. Неблагоприятная ситуация складыва-

Информация об авторе / Information about the author

✉Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lena@obsudim.ru

✉Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

ются и среди подрастающего поколения: избыточную МТ в 2022 г. имели более 390 млн детей и подростков в возрасте 5–19 лет, из них 160 млн страдали ожирением. Отмеченная тенденция может в перспективе привести к резкому увеличению числа лиц, страдающих ожирением [3–5].

Следует отметить, что в последние годы распространенность ожирения в мире увеличилась из-за пандемии новой коронавирусной инфекции, причем ожирение является доказанным фактором риска отягощенного течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [6, 7].

В настоящее время признано, что ожирение – это хроническое заболевание, которое прогрессирует при естественном течении и приводит к ранней потере трудоспособности и преждевременной смерти [1, 8, 9]. При этом воздействие избыточного накопления жировой ткани на развитие широкого спектра ассоциированной с ожирением патологии (ССЗ, СД 2, ОЗ, патологий органов дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата) и недостаточная эффективность терапевтических вмешательств зачастую недооцениваются [9–12] (табл. 1).

Наиболее тесная связь накопления избыточной МТ отмечена с нарушениями углеводного обмена. Риск развития СД 2 линейно возрастает с увеличением ИМТ [11, 13]. Растущая распространенность ожирения во всем мире является ведущей причиной эпидемии СД 2, поскольку увеличение МТ влияет как на чувствительность тканей к инсулину и активность его эффектов, так и на функцию β -клеток поджелудочной железы [11]. Согласно результатам исследования NATION число участников с предиабетом и СД 2 увеличивалось по мере повышения ИМТ [13]. В частности, в группе лиц с ИМТ < 25 кг/м² распространенность СД 2 и предиабета составила 1,1 и 7,4% соответственно, среди лиц с избыточной МТ (ИМТ 25–30 кг/м²) распространенность СД 2 равнялась 3,9%, в то время как предиабета – 18,6%. В группе лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) распространенность СД 2 возросла до 12,0%, а предиабета – до 33,1% [13].

По результатам когортного исследования L. Bjerregaard и соавт., включившего 62 565 детей и подростков, имеющих нормальный и повышенный ИМТ, при наблюдении в последующем у 10,7% из них во взрослом периоде диагностирован СД 2. Лица, имевшие повышенную МТ в пубертатно-юношеском возрасте, чаще заболевали СД 2, причем избыточная масса тела в период полового созревания и юности связана с более высоким риском развития СД 2, чем наличие ее только в юношеском возрасте [14].

За последнее время накопились данные, свидетельствующие о связи ожирения на фоне избыточного потребления высококалорийной жирной пищи с повышенным риском развития нервно-психических, когнитивных и нейродегенеративных расстройств, поведенческих отклонений, которые в свою очередь могут быть задействованы в патогенезе ожирения и влиять на выбор эффективного метода лечения и прогноз заболевания [15, 16]. У 2 из 5 человек с избыточной массой тела или ожирением диагностируются психические проблемы, в частности тревожно-аффективные расстройства, расстройства пищевого поведения, а также нарушения психотического спектра (по международной классификации PSD) [15]. Ожирение значительно повышает вероятность развития психических расстройств во всех возрастных группах, при этом исходное психологическое состояние оказывает существенное влияние на динамику повышения МТ и комплаентность пациентов в процессе лечения ожирения [16, 17].

Ожирение также является предиктором развития ССЗ: в эпидемиологических исследованиях показано, что почти 40% людей, страдающих ожирением, подвергаются более высокому риску острого нарушения мозгового кровообращения, что подчеркивает прогностическую значимость данного фактора риска [18].

Таблица 1. Патологические состояния и заболевания, связанные с ожирением

Система органов человека	Заболевания и патологические состояния
Сердечно-сосудистая система	Ишемическая болезнь сердца
	Артериальная гипертензия
	Застойная сердечная недостаточность
	Гипертрофия левого желудочка
	«Легочное сердце»
	Тромбоэмболии
	Кардиомиопатия
	Варикозная болезнь вен
Дыхательная система	Вторичная лимфедема конечностей
	Одышка
	Легочная гипертензия
	Дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Синдром обструктивного апноэ во время сна
	Желчнокаменная болезнь
	Холецистит
	Острый панкреатит
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
	Синдром раздраженного кишечника
Костно-мышечная система	Неалкогольная жировая болезнь печени
	Синдром хронической боли в спине
	Остеоартриты (чаще коленных, бедренных суставов)
	Эпифизеолиз головки бедренной кости
Эндокринная система	Поражения межпозвоночных дисков
	Инсулинорезистентность
	Нарушение толерантности к глюкозе
	СД 2
	Бесплодие
Мочеполовая система	Синдром поликистозных яичников
	Дислипидемия
	Рак предстательной железы, матки, молочной железы
	Хронические инфекции мочевыводящих путей
	Гипогонадизм
	Нарушение менструального цикла
Нервная система	Гирсутизм
	Синдром поликистозных яичников
	Эректильная дисфункция
Кожа	Острое нарушение мозгового кровообращения
	Депрессия, панические атаки
	Целлюлит
	Гнойничковые инфекции кожи
	Плохое заживление ран
Иммунная система	Отеки, лимфостаз
	Потливость
	Нарушения развития лейкоцитов, их профиля активности

Ожирение представляет собой многодисциплинарную проблему, которая подчеркивает необходимость активного привлечения более широкого круга специалистов к ранней диагностике этой патологии. В аспекте текущих вопросов профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний, занимающих лидирующие позиции по заболеваемости и смертности населения, нынешняя ситуация с распространенностью ожирения в России, как и в мире, является весьма актуальной [10].

Классификация ожирения по этиологическому принципу включает следующие типы [12]:

- 1) первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;

Рис. 1. Факторы, которые могут определять способность жировой ткани к увеличению.



Таблица 2. Значение ОТ и риск развития сопутствующих заболеваний

ОТ (см)		Риск сопутствующих заболеваний*
женщины	мужчины	
<80 (<80**)	<94 (<85**)	Низкий
≥80–87,9	≥94–101,9	Повышен
≥88	≥102	Высокий

*Риск развития СД 2, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии;
**для лиц азиатской расы.

2) вторичное (симптоматическое) ожирение:

- ожирение с установленным генетическим дефектом;
- церебральное ожирение вследствие опухолей мозга, психических заболеваний, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний;
- ожирение вследствие эндокринопатий (заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреозное, гипоовариальное);
- ятрогенное ожирение на фоне приема препаратов, способствующих увеличению МТ.

Чаще всего встречается экзогенно-конституциональная форма ожирения, а на долю вторичного ожирения приходится не более 5% случаев.

На развитие ожирения влияют как генетические факторы, реализующиеся под воздействием окружающей среды, так и перинатальные факторы (излишний набор МТ матери в период гестации, нутритивный статус матери, низкая или высокая МТ ребенка при рождении и др.) [1, 9, 19]. Высококалорийное питание, избыточное потребление жиров, простых углеводов, нарушенный суточный ритм приема пищи, гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем, а также ряд социальных и поведенческих факторов имеют не меньшее значение для развития ожирения, чем генетическая предрасположенность [1, 9, 19] (рис. 1).

Энергетические потребности зависят от пола и возраста человека [20, 21]. Ежедневные затраты энергии организмом включают основной обмен, пищевую термогенез и энергозатраты, связанные с физической активностью. Основной обмен (60–75% вырабатываемой энергии) зависит в большей степени от объема мышечной массы, чем от жировой ткани. Каждый килограмм прироста тощей (мышечной) МТ увеличивает основной обмен на 22–23 ккал. По данным литературы, влияние жировой массы на основной обмен существенно меньше – около 5% [22, 23]. На термогенез приходится примерно 10% доли энергозатрат, а доля физической нагрузки зависит от образа жизни и составляет от 10%, характерных для малоподвижного, сидячего образа жизни, до 60% у лиц, регулярно занимающихся интенсивной физической деятельностью [20–24].

Анализируя затраты энергии на разных этапах жизни человека (6421 человек, из них 64% – женщины), Н. Pontzer и соавт. показали, что общие расходы увеличиваются в зависимости от количества тощей МТ [23]. В данном исследовании уровень основного обмена скорректирован на безжировую

(«fat-free mass») МТ с учетом различий в композиционном составе тела, гендерных признаков, изменений в метаболических процессах в течение жизни. Выявлены следующие закономерности: скорость обмена веществ (суточный энергетический обмен и основной обмен) быстро растет у новорожденных, превышая в возрасте одного года практически вдвое соответствующие показатели у взрослых, и снижается до исходного уровня примерно к 20 годам. Между 20 и 60 годами скорость обмена веществ достигает плато (остается стабильной даже во время беременности и после родов у женщин). У пожилых людей наблюдается постепенное снижение энергетического метаболизма, несмотря на отсутствие изменений в процентной доле жировой ткани [23]. Женщины более подвержены ожирению в период менопаузы и постменопаузы. Быстрое увеличение МТ отмечают примерно 60–70% женщин этого возраста за счет увеличения количества висцерального жира [25].

Недостаточное увеличение интенсивности энергетического обмена в покое и при физических нагрузках на фоне прибавки МТ приводит к формированию положительного энергетического баланса даже при отсутствии нарушений в диете, что и способствует прогрессированию ожирения [24]. Продолжительный положительный энергетический баланс, который возникает при потреблении пищи в количестве, превышающем расход энергии, либо на фоне низких энергозатрат (гиподинамией), является одним из ведущих механизмов патологического накопления жировой массы [1, 19]. В патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний важную роль играет сама жировая ткань (ЖТ), синтезирующая и секретирующая большое количество биологически активных молекул – адипоцикинов [26–30]. Известно, что у человека размер адипоцитов, а также накопление висцерального жира связаны с резистентностью к инсулину [30]. Ожирению свойственно патологическое ремоделирование ЖТ с количественными и качественными изменениями в продукции цитокинов и адипокинов [27, 28]. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения [26]. Увеличение секреторной активности гипертрофированных адипоцитов проявляется дисбалансом секреции адипокинов (адипоцикинов), увеличением секреции провоспалительных цитокинов [27]. Благодаря паракринному, аутокринному и эндокринному механизмам действия адипоцикины влияют на метаболизм углеводов, жиров, процессы воспаления, свертывания, иммунные реакции, ангиогенез [26–28].

Висцеральная ЖТ отличается гораздо большей метаболической активностью, чем подкожно-жировая клетчатка. Именно накопление висцерального жира свидетельствует о высоком риске развития различных патологических состояний [1, 28]. При одинаковом ИМТ абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития ССЗ, СД 2, неалкогольной жировой болезни печени, чем периферическое (гиноидное) ожирение. В условиях клинической практики окружность талии (ОТ) используется как «суррогатный» маркер увеличения абдоминального жира, поскольку она коррелирует с количеством висцеральной ЖТ и связана с риском кардиометаболических заболеваний (табл. 2). Измерение соотношения ОТ к окружности бедер в настоящее время не имеет клинического значения.

Экспрессия генов, вовлеченных в процессы адипогенеза, ангиогенеза, метаболизма и воспаления, в различных жировых депо имеет свои характерные особенности [27]. Многие из цитокинов, экспрессия которых более всего выражена в адипоцитах висцеральной ЖТ, играют ключевую роль в инициации каскада нарушений сигнальных путей инсулина и, соответственно, в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и ее различных проявлений [29, 30]. Избыточная продукция цитокинов адипоцитами (фактора некроза опухоли α, интерлейки-

на-6, лептина, резистина, адипсина, ретинолсвязывающего белка-4, хемерина и иных) на фоне гипоадипонектинемии (адипонектин обладает антиатерогенными, кардиопротективными, противовоспалительными эффектами) влечет за собой развитие многоуровневых патофизиологических сдвигов, нарушение отдельных звеньев метаболизма, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции [31].

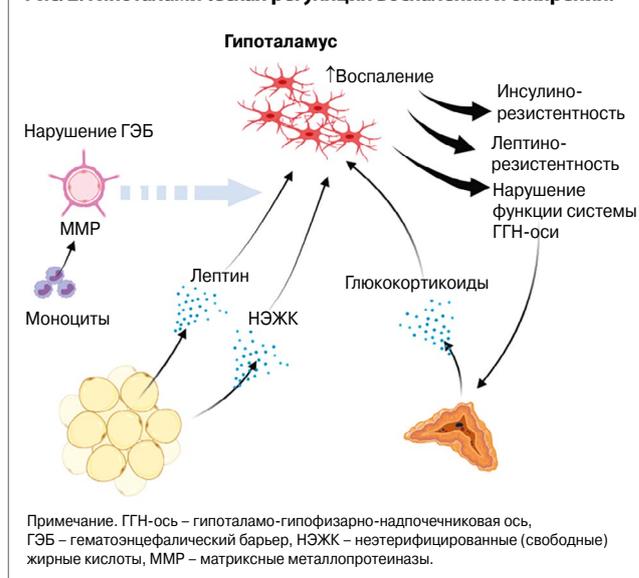
Соответственно, ожирение связано с хроническим низкоинтенсивным воспалением в ЖТ, которое постепенно приобретает системный характер, повышая риск развития различных патологических состояний, включающих стеатогепатит, ССЗ, нейродегенеративные заболевания. Поскольку хроническое воспаление на фоне ожирения тесно связано с метаболическими нарушениями, его называют «метавоспалением». В ходе воспалительного процесса происходит накопление макрофагов, преимущественно в висцеральном пуле ЖТ [29–32]. Большая часть этих макрофагов относится к фенотипу М1 («классически активированным»), обладающему провоспалительными свойствами. Макрофаги, ставшие активными в ЖТ, продуцируют воспалительные молекулы в большом количестве, что усиливает инсулинорезистентность и поддерживает воспалительный процесс, приобретающий системный характер.

Начиная с открытия лептина в 1994 г., постепенно раскрываются все новые механизмы функционирования уникальной гомеостатической системы контроля энергетического баланса, охватывающие центральные и гуморальные звенья регуляции [33]. При всех формах ожирения существуют нарушения центральных механизмов регуляции потребления пищи, изменяющие поведенческие реакции человека. Из-за различных расстройств пищевого поведения у больных с ожирением, даже при наличии достаточной мотивации, уменьшение количества потребляемой пищи и изменение ее качественного состава могут трудно переноситься. С этим связаны сложности в достижении клинически значимого снижения МТ и поддержании достигнутого результата, что следует иметь в виду при подборе фармакотерапии ожирения [34].

Снижение аппетита является основным механизмом действия большинства фармакологических средств для лечения ожирения, благодаря которому происходит процесс похудения. Регуляция потребления пищи и скорости энергообмена происходит в гипоталамических областях мозга, а также в связанных с ним нейронных сетях, которые посредством многочисленных эффекторных систем, таких как нейрорепептиды, моноамины, опиоиды и прочие, контролируют чувство голода и насыщения, обеспечивая адаптацию организма к условиям окружающей среды, и дают возможность человеку сохранять стабильные средние значения МТ [35]. Тот же спектр эффекторных систем одновременно задействован в механизмах регуляции настроения и формирования эмоционального состояния. Латеральный гипоталамус (паравентрикулярное и дугообразное ядра) является основным центром, осуществляющим контроль за изменением аппетита и МТ [35, 36]. Потребление пищи регулируется нейронами, расположенными в дугообразном (аркуатном) ядре (в нейронах первого порядка) гипоталамуса, которые в первую очередь получают сигналы от периферических органов и тканей. Аркуатное ядро отвечает за энергетический баланс с участием двух пулов нейронов, оказывающих разнонаправленное действие на аппетит и МТ (анорексигенные и орексигенные нейроны).

К пулу анорексигенных относятся нейроны, содержащие прогормон проопиомеланокортин (ПОМС, ПОМК) и нейрорепептид SART (кокаином и амфетамином регулируемый транскрипт). ПОМК является предшественником ряда пептидных молекул, в том числе α -меланоцитостимулирующего гормона (α -MSH), который, взаимодействуя с рецептором меланокортина (MCR3 и MCR4) паравентрикулярных ядер, повышает симпатическую активность, расход энергии

Рис. 2. Гипоталамическая регуляция воспаления и ожирения.



и несет основной анорексигенный сигнал. К другой группе относятся орексигенные нейроны, содержащие нейрорепептид Y (НРУ), агутиподобный белок и γ -аминомасляную кислоту [35, 36]. Усиление катехоламинергической афферентации способствует изменению баланса между орексигенной активностью нейронов гипоталамуса в сторону подавления аппетита. Обе популяции нейронов тесно связаны и взаимодействуют с другими зонами гипоталамуса, где расположены нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции обмена энергии.

Центры регуляции пищевого поведения в нервной системе взаимодействуют друг с другом с помощью проекционных связей и нейротрансмиттерной передачи, а также реагируют на сигнальные молекулы, синтезируемые на периферии: жировой тканью (лептин и другие), желудочно-кишечным трактом (грелин, глюкагоноподобный пептид-1 – ГПП-1, холецистокинин и прочие), различные пищевые нутриенты [35, 37].

Существуют данные о том, что при ожирении воспалительный процесс охватывает и структуры центральной нервной системы (ЦНС), при этом нейровоспаление может обнаруживаться в гипоталамусе даже раньше, чем в ЖТ или периферической крови [38, 39] (рис. 2).

Избыточное содержание в рационе длинноцепочечных насыщенных жирных кислот приводит к активации толл-подобных рецепторов микроглии (резидентных иммунных клеток ЦНС), провоспалительных киназ JNK (с-Jun N-концевых киназ), нуклеарного фактора каппа-би, что способствует распространению нейровоспаления, накоплению гипоталамической микроглии (микроглиоз) и астроцитов (астроцитоз), вызывая потерю нейронов [32]. Сопутствующие нейровоспалению микроглиальная инфильтрация и пролиферация, сосудистые изменения, нарушение гематоэнцефалического барьера приводят к нарушениям синаптической передачи, нейрогенеза и апоптозу нейронов (в том числе ПОМК-нейронов), что усугубляет дальнейшее нарушение гипоталамической регуляции энергетических гомеостатических механизмов и может усложнять мероприятия по снижению МТ [32, 40–45].

Гипоталамическое воспаление оказывает широкий спектр негативных эффектов на периферические ткани, в частности через автономную нервную систему нарушает секрецию инсулина в β -клетках [38]. Кроме того, нейровоспаление и глиоз ассоциированы с нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, СД 2 и гипогонадизмом у мужчин [38, 45].

Полученные в эксперименте данные о нейровоспалении у экспериментальных животных в ответ на диету с высоким содержанием жиров согласуются с результатами исследования S. Brown и соавт., в котором представлены данные о состоянии гипоталамуса лиц молодого возраста с избыточным весом (ИМТ $26,9 \pm 1,6$ кг/м²), ожирением (ИМТ $33,6 \pm 3,9$ кг/м²) и лиц с нормальной МТ (группа контроля, ИМТ $22,5 \pm 1,6$ кг/м²). Выявлено, что у пациентов с избыточной МТ объем гипоталамуса по данным магнитно-резонансной томографии достоверно больше объема гипоталамуса у лиц в группе контроля ($p < 0,05$) [36]. По мнению исследователей, не исключено, что больший размер гипоталамуса, особенно паравентрикулярных ядер и областей, содержащих дугообразные ядра, может быть обусловлен локальным нейровоспалением. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для установления причинно-следственной связи между структурными изменениями гипоталамуса и увеличением МТ, а также в целях выявления причин увеличения объема гипоталамуса при ожирении.

Немаловажное значение в развитии ожирения имеет эндоканнабиноидная система, отвечающая за различные метаболические процессы, включая энергетический гомеостаз, обмен углеводов и жиров, термогенез, пищевое поведение. Употребление вкусной, высококалорийной и богатой жирами пищи ведет к гиперактивации эндоканнабиноидной системы, увеличению аппетита и усилению липогенеза [46]. Активация каннабиноидных рецепторов типа 1 (CB1) увеличивает потребление пищи и влияет на энергетический баланс через координацию мезолимбической системы вознаграждения и пути контроля аппетита гипоталамуса. Ингибирование CB1 помогает снизить МТ и потребление пищи. Стимуляция CB2 ограничивает воспаление и способствует борьбе с ожирением за счет снижения потребления пищи [47].

Желудочно-кишечный тракт и кишечный микробиом также оказывают существенное влияние на пищевое поведение, энергетический баланс, функции иммунной системы, метаболические процессы в ЖКТ посредством регулирования потока пищевых нутриентов, бактериальных метаболитов, желчных кислот, моторики кишечного тракта и секреции кишечных гормонов, в частности инкретинов [48, 49].

Исследование механизмов развития ожирения показало важную роль ГПП-1 в регуляции энергетических расходов в человеческом организме и поведенческих реакций, включая пищевое поведение. ГПП-1, наряду с другими гормонами, синтезируемыми в желудочно-кишечном тракте, а также лептин, секретируемый адипоцитами, обеспечивают ЦНС информацией о состоянии энергетического обмена [50]. ГПП-1, вырабатываемый L-клетками кишечника, воздействует на гипоталамические ядра, что способствует быстрому появлению чувства насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи, обеспечивает краткосрочный контроль регуляции энергетического баланса (повышает чувство сытости и насыщения) путем замедления скорости опорожнения желудка благодаря паракринной активации рецепторов (р ГПП-1), локализованных на афферентных волокнах n. vagus [51].

Подходы к лечению ожирения

Снижение МТ показано всем пациентам, имеющим ожирение, а также пациентам с избыточной МТ и наличием одного и более факторов риска ССЗ или с сопутствующими заболеваниями, течение которых ассоциировано с ожирением [12].

Основу терапии ожирения составляет изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок, поведенческая терапия, направленная на профилактику или лечение нарушений пищевого поведения, однако не существует единого подхода

ко всем пациентам с ожирением [12, 34, 52, 53]. Целью лечения ожирения является снижение МТ до такого уровня, при котором достигаются максимально возможное уменьшение рисков для здоровья и улучшение течения, прогноза заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также долгосрочное поддержание достигнутого результата.

Клинически значимое снижение МТ составляет не менее 5–10% величины исходного веса, а для пациентов с ИМТ > 35 кг/м² желаемой целью терапии является снижение МТ на 10% исходной величины [12]. Снижение МТ позволяет существенно уменьшить клинические проявления ожирения, улучшить контроль и повысить эффективность фармакотерапии коморбидных состояний [12, 52–54]. Оптимальным считается постепенное умеренное снижение МТ – 0,5–1,0 кг в неделю за первые 3–6 мес. После эффективного похудения необходимо осуществлять меры по поддержанию достигнутых результатов и предупреждению рецидивов заболевания. Более интенсивное снижение МТ может быть рекомендовано пациентам с морбидным ожирением, при синдроме обструктивного апноэ во время сна, перед проведением плановых хирургических вмешательств.

Для многих пациентов с учетом хронического характера заболевания значительной проблемой представляется удержание достигнутой потери МТ, что требует больших усилий и времени. Только около 20% людей сохраняют потерю веса в долгосрочной перспективе [52, 53].

Немедикаментозная терапия рекомендуется как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения [12]. С целью снижения МТ рекомендуются: низкокалорийное питание, сбалансированное по пищевым ингредиентам, поддерживаемое в течение длительного времени; ограничение жиров (снижение содержания $< 30\%$ общего энергетического состава пищи, насыщенных жиров $< 1/3$ всех употребляемых) и легкоусвояемых углеводов; прекращение употребления пищи быстрого приготовления [12, 53]. Отрицательный энергетический баланс достигается снижением физиологической калорийности пищевого рациона (с учетом МТ, возраста и пола) на 500–600 ккал/сут. Большинство разных типов диет являются равноэффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона. Основной предиктор успеха диеты – систематическое следование выбранной диете [12].

Всем лицам с избыточной МТ и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин в неделю. При похудении без регулярных физических нагрузок пациент с ожирением, как правило, теряет не только жировую, но и мышечную массу, и только регулярные двигательные нагрузки позволяют ее сохранить и снизить кардиометаболические риски. В настоящий момент изменение образа жизни составляет основу терапии ожирения, вместе с тем использование только немедикаментозных методов часто ограничено недостаточной эффективностью. Комплексная терапия ожирения включает применение медикаментозного лечения с учетом клинического профиля пациента, сопутствующей патологии, а также бариатрические операции, в частности при ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ > 35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний (СД 2, заболеваний суставов, синдрома обструктивного апноэ во время сна) [12, 53].

Фармакотерапия ожирения используется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет не только повысить приверженность пациента лечению, но и достигнуть более эффективного снижения МТ и его поддержания в течение длительного периода [12, 52, 53]. Фармакологические препараты для лечения ожирения могут назначаться при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27–29,9 кг/м² (табл. 3).

Таблица 3. Выбор методов терапии ожирения в зависимости от ИМТ

Лечение	ИМТ, кг/м ²				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30–34,9	35,0–39,9	≥40,0
Низкокалорийное питание	+	+	+	+	+
Физические упражнения	+	+	+	+	+
Изменение поведения	+	+	+	+	+
Фармакотерапия	–	Коморбидные состояния	+	+	+
Хирургическое лечение	–	–	–	Коморбидные состояния	+

В Европейских рекомендациях по лечению ожирения у взрослых выбор методов терапии определяется в зависимости от ИМТ и ОТ (табл. 4) [52].

В России для лечения ожирения зарегистрировано несколько лекарственных средств. Орлистат (тетрагидролипостатин) оказывает преимущественно периферическое действие, ингибируя выработку поджелудочной железой липазы, уменьшает всасывание пищевых жиров на 30% [53, 54]. Дополнительным эффектом орлистата является снижение гиперхолестеринемии (независимо от выраженности снижения веса) за счет уменьшения количества всасываемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. Рекомендуемая доза препарата составляет 120 мг 3 раза в сутки (360 мг/сут) во время или в течение часа после приема пищи, содержащей жиры. Переносимость препарата обратно пропорционально коррелирует с количеством жира в пище. У пациентов, не контролирующих количество потребляемых пищевых жиров, наиболее часто регистрируются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (стеаторея, метеоризм). Противопоказаниями к применению орлистата являются синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам. Препарат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, однако рациональное потребление жиров не приводит к снижению его моторики [12, 54].

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина в синапсах ЦНС, обеспечивает быстрое достижение чувства насыщения и, как следствие, способствует снижению количества потребляемой пищи, повышению расхода энергии в результате усиления термогенеза, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии и снижению МТ (вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний) [12]. Применение сибутрамина противопоказано пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью, эпилепсией, печеночной и почечной недостаточностью, глаукомой, а также при лечении ингибиторами моноаминоксидазы и антидепрессантами. Основными побочными эффектами препарата являются сухость во рту, запоры, отсутствие аппетита, бессонница, повышение артериального давления (АД), учащение сердцебиения. Начальная доза сибутрамина составляет 10 мг, препарат применяют однократно утром. При недостаточной эффективности (при снижении МТ менее чем на 2 кг за 4 нед приема) суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг. Прием препарата прекращают, если за 3 мес лечения МТ пациента уменьшилась менее чем на 5%.

Комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и метформин, рекомендуется пациентам, имеющим ИМТ≥27 кг/м² и более в сочетании с СД 2 и дислипиде-

Таблица 4. Выбор методов терапии ожирения в зависимости от ИМТ и ОТ

ИМТ, кг/м ²	ОТ		Коморбидные состояния*
	женщины <80 см	женщины ≥80 см	
	мужчины <94 см	мужчины ≥94 см	
25,0–29,9	ИОЖ	ИОЖ	ИОЖ±ФТ
30–34,9	ИОЖ	ИОЖ±ФТ	ИОЖ±ФТ±ХВ
35,0–39,9	ИОЖ±ФТ	ИОЖ±ФТ	ИОЖ±ФТ±ХВ
≥40,0	ИОЖ±ФТ±ХВ	ИОЖ±ФТ±ХВ	ИОЖ±ФТ±ХВ

Примечание. ИОЖ – изменение образа жизни, ФТ – фармакотерапия, ХВ – хирургическое вмешательство; *тактика ведения пациентов с СД 2 определяется индивидуально.

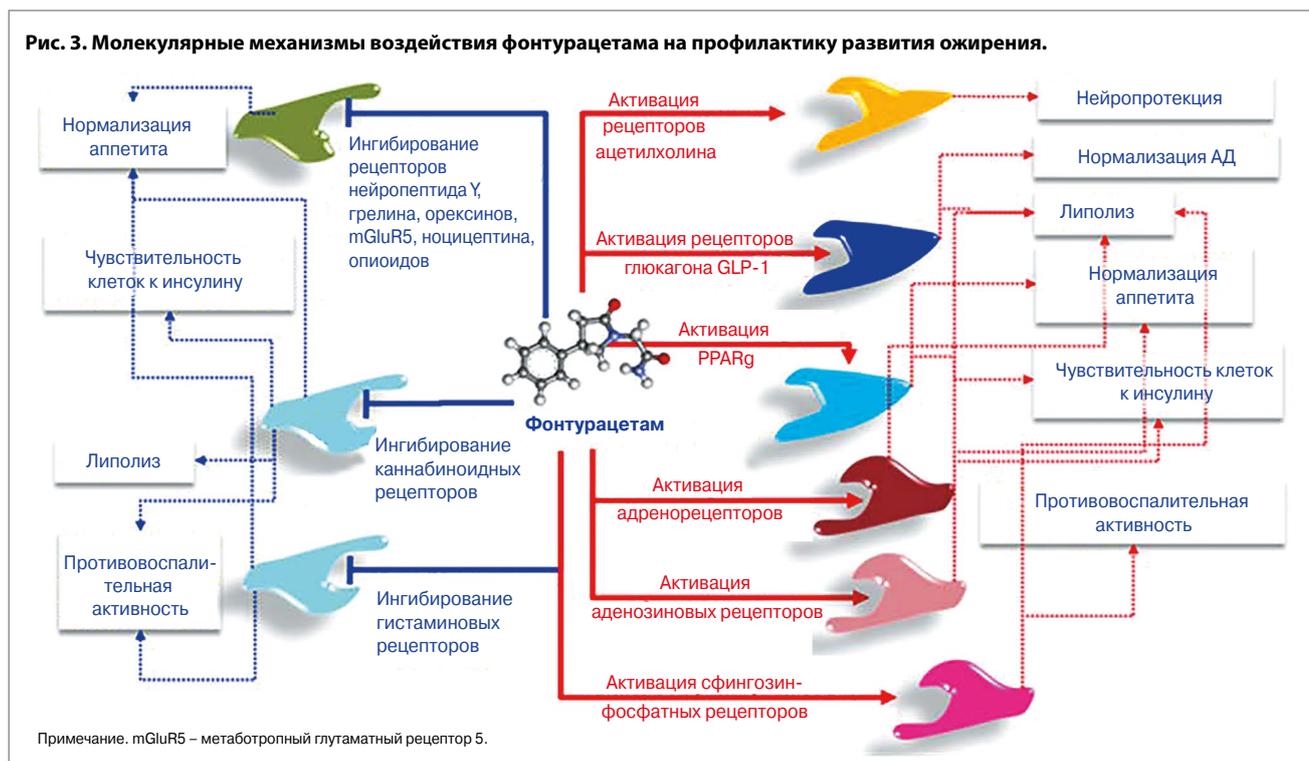
мией, а также пациентам с ИМТ>30 кг/м² и предиабетом, другими факторами риска развития СД 2. Препарат применяют в начальной дозе, содержащей 10 мг сибутрамина и 850 мг метформина в сутки. Доза может быть увеличена до 15 мг сибутрамина + 850 мг метформина, если в течение 4 нед от начала лечения не достигнуто снижение МТ на 5% и более [12]. С учетом возможного развития нежелательных реакций при назначении сибутрамина необходим постоянный контроль АД.

Для лечения ожирения в России зарегистрирован лираглутид – аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом биотехнологии. Активируя рецепторы ГПП-1, лираглутид оказывает анорексигенный эффект на уровне ключевых центров, контролирующих потребление пищи и энергетический баланс. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства насыщения и наполнения желудка, одновременно ослабляя чувство голода и, соответственно, уменьшая количество потребляемых пациентом калорий [54]. Лираглутид в дозе 3 мг можно рассматривать как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков у данной категории пациентов. На фоне терапии лираглутидом отмечено устойчивое снижение МТ, уровня АД и риска развития СД 2. Препарат применяют в виде подкожных инъекций 1 раз в день. Начальная доза препарата составляет 0,6 мг/сут, затем каждую неделю дозу постепенно увеличивают до 3 мг/сут. Постепенное увеличение дозы обеспечивает профилактику развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [12]. Противопоказаниями для применения лираглутида являются наличие диагностированного медуллярного рака щитовидной железы либо отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе, нарушение функции почек и печени тяжелой степени, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA).

Учитывая высокий процент и скорость распространения ожирения, а также коморбидных состояний, постоянно ведутся поиск и разработка новых эффективных лекарственных препаратов для борьбы с данной эпидемией XXI в. Изменения нейробиологического статуса больных с ожирением свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к лечению, включая оценку коморбидных когнитивных и психопатологических нарушений [55]. В связи с этим интерес представляют препараты, способные влиять на метаболические процессы, в том числе на энергетический обмен пациента как напрямую, так и посредством неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы ЦНС. Одним из таких препаратов является фонтуратем, который в Российской Федерации зарегистрирован под торговым наименованием Актитропил.

Фонтуратем относится к группе ноотропных лекарственных средств, широко применяется в неврологической и общегератевтической практике. Известно, что он обладает антиамнестическим действием, оказывает позитивное

Рис. 3. Молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на профилактику развития ожирения.



влияние на интегративную деятельность головного мозга, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, а также показан при ожирении алиментарно-конституционального генеза, что делает его уникальным в ряду других препаратов с ноотропной и нейропротективной активностью [55]*. Эффективность Актитропила при ожирении обеспечивается двойным механизмом действия: центральным и периферическим. Воздействие на центральные механизмы регуляции пищевого поведения реализуется через влияние на серотонин- и дофаминергическую трансмиссию: фонтурацетам является избирательным ингибитором переносчика дофамина, что препятствует обратному захвату этого нейромедиатора, а также повышает содержание серотонина в синапсах головного мозга по принципу нейромодуляции (соразмерности) [56–58]. Вследствие этого препарат оказывает анорексигенное действие, т.е. уменьшает влечение к пище и ее потребление, препятствует повторному набору веса. Катехоламинергические эффекты фонтурацетама также включают уменьшение выраженности тревоги (анксиолитический эффект), улучшение настроения, повышение физической и умственной работоспособности, что в результате может повысить приверженность пациентов с ожирением долгосрочному изменению образа жизни и позволить длительно удерживать достигнутые результаты при комплексной терапии. Периферический механизм действия фонтурацетама заключается в том, что он снижает уровень лептина сыворотки крови в условиях гиперлептинемии и лептинорезистентности за счет повышения чувствительности рецепторов, улучшает процесс утилизации глюкозы периферическими тканями как в постпрандиальный период, так и во время теста на толерантность к глюкозе [57].

Описанные механизмы двух изомеров фонтурацетама изучены и продемонстрированы в экспериментальном исследовании L. Zvejniece и соавт. при моделировании ожирения и метаболического синдрома у животных [57]. Доказано, что фонтурацетам значительно снижал МТ, причем за счет жирового компонента, препятствовал повторному

набору МТ. Показано влияние препарата на углеводный обмен за счет нормализации гликемии, при этом не отмечено действия на выработку инсулина. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что применение фонтурацетама является перспективным подходом для лечения метаболического синдрома и ожирения, однако это требует проведения дальнейших исследований.

В 2024 г. опубликованы результаты поискового исследования О.А. Громовой и соавт., в котором с помощью хемо-реактного анализа изучены потенциальные молекулярные механизмы влияния фонтурацетама на различные нейробиохимические системы, задействованные в регуляции энергетического гомеостаза, метаболических процессов, контроля МТ [59]. В ходе исследования выявлен полирецепторный механизм действия препарата, который объясняет его множественные эффекты. Разностороннее влияние фонтурацетама на центральные и периферические рецепторы (рис. 3), вероятно, является основой, позволяющей контролировать МТ у пациентов с ожирением. Благодаря ингибированию рецепторов нейuropeptide Y (NPY), грелина, орексинов, ноцицептина, опиоидов при одновременной активации рецепторов ГПП-1, пролифераторов пероксисом (PPARγ) снижается чувство голода, уменьшается аппетит. Кроме того, выявлено, что активация рецепторов адреналина β3, аденозина A2A, сфингозинфосфата, глюкагона GLP1, PPARγ и ингибирование каннабиноидных и гистаминовых рецепторов способствуют усилению процессов липолиза и противовоспалительному эффекту [59].

Противовоспалительное действие фонтурацетама продемонстрировано и в экспериментальном исследовании L. Zvejniece и соавт. [60]. В аспекте патогенеза ожирения данный эффект может быть использован для снижения риска развития хронических заболеваний, связанных с избыточной МТ [61].

Выявленные механизмы действия фонтурацетама при ожирении подтверждаются наблюдениями в клинической практике. Так, пилотное исследование Е.В. Еньковой и соавт., включившее 90 женщин репродуктивного возраста с нарушением менструального цикла, ожирением алимен-

*Актитропил. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 01.08.2024.

тарно-конституционального типа и цефалгией, показало, что препарат в качестве корректора МТ в дополнение к диетотерапии эффективно по сравнению с плацебо снижает МТ к концу первого месяца применения (на 6,3 и 5,9 кг при назначении в суточной дозе 100 и 200 мг соответственно), положительно влияет на нейровегетативные расстройства (астению, депрессию, нарушение пищевого поведения, нарушения сна), безопасен и хорошо переносится [62].

Важным аспектом безопасности препарата Актитропил в терапии ожирения является тот факт, что он не оказывает влияния на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий и ограниченный спектр противопоказаний, таких как гиперчувствительность к действующему и вспомогательным компонентам, беременность, лактация, детский возраст до 18 лет. Рекомендуемая схема терапии Актитропилом при ожирении составляет 100–200 мг (1–2 таблетки) 1 раз в день в утренние часы на протяжении 1–2 мес. Курс можно повторить через 1 мес.

Заключение

Глобальная эпидемия ожирения, затрагивающая миллионы людей во всем мире, оказывает серьезное воздействие на их здоровье, повышая риск развития ССЗ, СД 2, некоторых видов ОЗ и других патологических процессов. В последние годы достигнуты существенные успехи в изучении и уточнении патогенетических механизмов ожирения, а также в разработке лекарственных средств для его лечения.

Поиск эффективных методов лечения ожирения остается актуальным, т.к. существующие стратегии терапии часто не приносят долгосрочных результатов или имеют серьезные побочные эффекты. Появление новых препаратов дает надежду на более эффективную терапию этого недуга, позволяя пациентам с ожирением достичь клинически значимого снижения МТ, снизить сердечно-сосудистые, метаболические риски и улучшить качество жизни. Фонтурацетам (Актитропил) – это лекарственный препарат, который уже доказал свою эффективность в лечении ряда заболеваний, связанных с различными нарушениями нервной системы. Тем не менее исследования указывают на то, что у данного лекарственного средства есть и потенциал для применения в борьбе с ожирением. Положительное воздействие фонтурацетама на контроль МТ, энергетический гомеостаз, углеводный и жировой обмен, анорексигенный, противовоспалительный эффекты являются ключевыми факторами, определяющими его перспективность для применения в комплексной терапии этого заболевания. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности фонтурацетама у пациентов с ожирением в долгосрочной перспективе.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8

- Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on – trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):615-1. DOI:10.1038/s41574-020-00411-y
- Ожирение и избыточная масса тела. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 01.08.2024 [Ozhirenie i izbytochnaia massa tela. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 01.08.2024 (in Russian)].
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557-67. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62037-5
- Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(2):95-107. DOI:10.1111/obr.12334
- Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А. Ожирение и COVID-19 – признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанные на принципах «ROOTS». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(4):456-64 [Fursov AB, Ospanov OB, Fursov RA. Obesity and COVID-19 – signs of convergence of two pandemics. Guidelines to fight obesity based on the principles of «ROOTS». *Obesity and Metabolism.* 2021;18(4):456-64 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12745
- Wise J. Covid-19: Highest death rates seen in countries with most overweight populations. *BMJ.* 2021;372:n623. DOI:10.1136/bmj.n623
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-23. DOI:10.1111/obr.12551
- Sbraccia P, Dicker D. Obesity is a chronic progressive relapsing disease of particular interest for internal medicine. *Intern Emerg Med.* 2023;18(1):1-5. DOI:10.1007/s11739-022-03129-z
- Разина А.О., Руменко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016;71(2):154-9 [Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. Obesity: Current Global and Russian Trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(2):154-9 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn655
- Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022;34(1):11-20. DOI:10.1016/j.cmet.2021.12.012
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
- Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90-5. DOI:10.1016/j.diabres.2016.02.010
- Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, et al. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1302-32. DOI:10.1056/NEJMoa1713231
- Weiss F, Barbuti M, Carignani G, et al. Psychiatric Aspects of Obesity: A Narrative Review of Pathophysiology and Psychopathology. *J Clin Med.* 2020;9(8). DOI:10.3390/jcm9082344
- O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet.* 2017;16(6):465-77. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30084-4
- Leutner M, Dervic E, Bellach L, et al. Obesity as pleiotropic risk state for metabolic and mental health throughout life. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):175. DOI:10.1038/s41398-023-02447-w
- Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(10):1354-62. DOI:10.1177/2047487314546825
- Jin X, Qiu T, Li L, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2023;13(6):2403-44. DOI:10.1016/j.apsb.2023.01.012
- Выборная К.В., Соколов А.И., Кобелькова И.В., и др. Основной обмен как интегральный количественный показатель интенсивности метаболизма. *Вопросы питания.* 2017;86(5):5-10 [Vybornaya KV, Sokolov AI, Kobelkova IV, et al. Basal metabolic rate as an integral indicator of metabolism intensity. *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition.* 2017;86(5):5-10 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2017-00069.
- Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1123-32. DOI:10.1079/phn2005800
- Henry CJ. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1133-52. DOI:10.1079/phn2005801
- Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, et al. Daily energy expenditure through the human life course. *Science.* 2021;373(6556):808-12. DOI:10.1126/science.abe5017
- Васюкова О.В., Окоороков П.Л., Касьянова Ю.В., Безлепкина О.Б. Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения. *Проблемы Эндокринологии.* 2021;67(5):4-10 [Vasyukova OV, Okorokov PL, Kasyanova YuV, Bezlepkina OB. Energy exchange: how we can personalize obesity therapy. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):4-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12830
- Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2022;3(1):573-81. DOI:10.1089/whr.2021.0119

26. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):349-56. DOI:10.1079/pns2001110
27. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):282-301 [Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(3):282-301 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12748
28. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250-9. DOI:10.1016/j.jcc.2013.11.006
29. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-70. DOI:10.1016/j.tips.2015.04.014
30. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3611-66. DOI:10.2147/DMSO.S275898
31. Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki VI. Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *J Innate Immun.* 2022;14(1):4-30. DOI:10.1159/000515117
32. Романцова Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2016;16(4):3-17 [Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(4):3-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12218
33. Zhao S, Kusminski CM, Elmquist JK, Scherer PE. Leptin: Less Is More. *Diabetes.* 2020;69(5):823-2. DOI:10.2337/dbi19-0018
34. Попов М.Ю., Лепик О.В., Козловский В.Л., Попов Ю.В. Фармакологические стратегии модуляции аппетита при расстройствах пищевого поведения: нарративный обзор литературы. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(2):79-90 [Popov MY, Lepik OV, Kozlovskii VL, Popov YV. Pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders: a narrative review. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(2):79-90 (in Russian)]. DOI:10.17816/CP6150
35. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(4):623-37. DOI:10.1053/beem.2002.0230
36. Brown SSG, Westwater ML, Seidlitz J, et al. Hypothalamic volume is associated with body mass index. *Neuroimage Clin.* 2023;39:103478. DOI:10.1016/j.nicl.2023.103478
37. Kullmann S, Valenta V, Wagner R, et al. Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution. *Nat Commun.* 2020;11(1):1841. DOI:10.1038/s41467-020-15686-y
38. Guillemot-Legris O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci.* 2017;40(4):237-53. DOI:10.1016/j.tins.2017.02.005
39. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res.* 2019;42(5):383-92. DOI:10.1007/s12272-019-01138-9
40. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005;146(10):4192-9. DOI:10.1210/en.2004-1520
41. Davidson TL, Monnot A, Neal AU, et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav.* 2012;107(1):26-33. DOI:10.1016/j.physbeh.2012.05.015
42. Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, et al. The Significance of Hypothalamic Inflammation and Gliosis for the Pathogenesis of Obesity in Humans. *Endocr Rev.* 2023;44(2):281-96. DOI:10.1210/edrv/bnac023
43. Bandala C, Cárdenas-Rodríguez N, Reyes-Long S, et al. Trends in Gliosis in Obesity, and the Role of Antioxidants as a Therapeutic Alternative. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(10). DOI:10.3390/antiox11101972
44. Rosenbaum JL, Melhorn SJ, Schoen S, et al. Evidence That Hypothalamic Gliosis Is Related to Impaired Glucose Homeostasis in Adults With Obesity. *Diabetes Care.* 2022;45(2):416-24. DOI:10.2337/dc21-1535
45. Berkseth KE, Rubinow KB, Melhorn SJ, et al. Hypothalamic Gliosis by MRI and Visceral Fat Mass Negatively Correlate with Plasma Testosterone Concentrations in Healthy Men. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(12):1898-904. DOI:10.1002/oby.22324
46. Rossi F, Punzo F, Umano GR, et al. Role of Cannabinoids in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9). DOI:10.3390/ijms19092690
47. Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л., и др. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения. *РМЖ.* 2020;1:23-8 [Dudareva VA, Shikaleva AA, Maksimov ML, et al. Rol' endokannabinoidnoi sistemy v razvitiy ozhireniia. *RMZh.* 2020;1:23-8 (in Russian)].
48. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., и др. Кишечная микробиота, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):80-8 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, et al. Intestinal microbiota, gastroenterological complaints and quality of life in overweight, obese and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):80-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202250618
49. Mulders RJ, de Git KCG, Schéle E, et al. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes Rev.* 2018;19(4):435-51. DOI:10.1111/obr.12661
50. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):9-21. DOI:10.1111/dom.12119
51. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101351
52. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66. DOI:10.1159/000496183
53. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, et al. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101882. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.101882
54. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* 2016;23(4):591-601. DOI:10.1016/j.cmet.2016.02.005
55. Струева Н.В., Гельер Н.В., Полуэтов М.Г., и др. Особенности психического состояния больных с ожирением в зависимости от отсутствующих нарушений сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(11):88-91 [Strueva NV, Gegel' NV, Poluektov MG, et al. Features of the mental state of obese patients with concomitant sleep disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(11):88-91 (in Russian)].
56. Путилина М.В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. *Нервные болезни.* 2022;1:72-6 [Putilina MV. Effektivnaia neiromodulatsiia kak osnova sovremennoi neuroproteksii v terapii sosudistykh zabolevaniy nervnoi sistemy. *Nervnye bolezni.* 2022;1:72-6 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2022-12413
57. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:21-9. DOI:10.1016/j.pbb.2017.07.009
58. Коздоба А., Максимов М.Л. Новые свойства ноотропного препарата «Фонтурацетам». *Терапевт.* 2022;12 [Kozdoba A, Maksimov ML. Novye svoystva nootropnogo preparata "Fonturatsetam". *Terapevt.* 2022;12 (in Russian)].
59. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактивное исследование эффектов препарата Актиропил (фонтурацетам): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(2):172-81 [Gromova OA, Torshin IYu. Chemoreactive study of fonturacetam effects: molecular mechanisms of influence on adipose tissue metabolism. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024;17(2):172-81 (in Russian)].
60. Zvejniece L, Zvejniece B, Videja M, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice. *Inflammopharmacology.* 2020;28(5):1283-22. DOI:10.1007/s10787-020-00705-7
61. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(12):15-7 [Tyurenkov IN, Samotrueva MA, Tsiyizova AA, Yasenyavskaya AL. Phenotropil as modulator of cytokine level under conditions of experimental immunopathology. *Ekspierimetal'naia i klinicheskaia farmakologiya.* 2015;78(12):15-7 (in Russian)].
62. Енькова Е.В., Минаев Н.Н. Изучение эффективности препарата Фенотропил в качестве корректора веса в дополнение к диетотерапии у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструального цикла, ожирением алиментарно-конституционального типа и цефалгией. В: I Всероссийский конгресс молодых ученых в области медицины и биологии по итогам конкурса «Свет знаний во имя здоровья человека». Сборник научных трудов. Под ред. В.И. Ахапкиной. М. 2009 [En'kova EV, Minaev NN. Izuchenie effektivnosti preparata Fenotropil v kachestve korrektera vesa v dopolnenie k dietoterapii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s narusheniem menstrual'nogo tsikla, ozhireniem alimentarno-konstitutsional'nogo tipa i tsefalgiiey. In: I Vserossiiskii kongress molodykh uchenykh v oblasti meditsiny i biologii po itogam konkursa "Svet znaniy vo imia zdorov'ia cheloveka". Sbornik nauchnykh trudov. Pod red. VI Akhapkinoi. Moscow. 2009 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU



Доксициклин в лечении инфекций мочевыводящих путей

А.С. Аль-Шукри✉, М.Р. Коломийцева, С.Б. Петров

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Исследования показывают, что устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам продолжает расти, выдвигая на передний план необходимость поиска новых стратегий для борьбы с инфекциями. В этом контексте ранее использованные антибактериальные препараты, такие как доксициклин, стали снова привлекать внимание медицинского сообщества. Кроме того, недавние исследования раскрывают новые свойства этого препарата, которые могут расширить его роль в клинической практике, открывая новые перспективы для использования. В обзоре описывается место доксициклина в терапии инфекций, передаваемых половым путем, представлены схемы лечения при уретрите, воспалительных заболеваниях органов малого таза, а также неантимикробные свойства препарата.

Ключевые слова: доксициклин, простатит, уретрит, фертильность, воспалительные заболевания органов малого таза

Для цитирования: Аль-Шукри А.С., Коломийцева М.Р., Петров С.Б. Доксициклин в лечении инфекций мочевыводящих путей. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):471–477. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202991

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Doxycycline in the treatment of infections of the urinary tract: A review

Adel S. Al-Shukri✉, Mariya R. Kolomijceva, Sergei B. Petrov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Research shows that microbial resistance to antibacterial drugs continues to increase, highlighting the need to find new strategies to combat infections. In this context, previously used antibacterial drugs such as doxycycline have begun to attract renewed attention from the medical community. In addition, recent studies are revealing new properties of this drug that may expand its role in clinical practice, opening up new prospects for use. The review describes the place of doxycycline in the treatment of sexually transmitted infections, presents treatment regimens for urethritis, pelvic inflammatory diseases, as well as the non-antimicrobial properties of the drug.

Keywords: doxycycline, prostatitis, urethritis, fertility, pelvic inflammatory disease

For citation: Al-Shukri AS, Kolomijceva MR, Petrov SB. Doxycycline in the treatment of infections of the urinary tract: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(7):471–477. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202991

Введение

Здоровое состояние репродуктивной системы – ценный ресурс для демографической безопасности [1]. Профилактика и лечение заболеваний, влияющих на репродуктивный потенциал, играют важную роль в поддержании здоровья будущих родителей и способствуют увеличению темпов демографического роста.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире ежегодно регистрируется более 376 млн случаев инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), причем большинство приходится на возраст полового созревания (15–24 года), что связано с пиком сексуальной активности и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции. ИППП могут быть вызваны различными возбудителями, например простейшими, бактериями,

грибами или вирусами. Наиболее частыми инфекционными агентами являются 8 микроорганизмов: это *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, Human papillomavirus, Herpes simplex virus, Human immunodeficiency virus, Hepatitis B virus [2].

Стоит отметить, что ИППП поражают урогенитальный тракт как мужчин, так и женщин и вызывают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). К ВЗОМТ у мужчин относятся уретрит, простатит, эпидидимит и т.д., у женщин – эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, пельвиоперитонит, tuboовариальный абсцесс и их сочетания. Примерно 70% случаев заражения трихомониазом и от 53 до 100% случаев экстрагенитальной гонореи и хламидиоза протекают бессимптомно или с незначительными симптомами [3]. Длительно персистирующая инфекция у

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аль-Шукри Адель Сальманович** – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», рук. урологического отд-ния №1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: ad330@mail.ru; SPIN-код: 5024-2184

Коломийцева Мария Руслановна – студентка ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Петров Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», рук. Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

✉ **Adel S. Al-Shukri** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: ad330@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6543-8589; Scopus ID: 28367540300

Mariya R. Kolomijceva – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0001-9835-4055

Sergei B. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0003-3460-3427; Scopus ID: 7201794299

мужчин может не только сказываться на составе и качестве семенной жидкости, но и вызывать структурные изменения репродуктивных органов, способствуя развитию мужского бесплодия, хронической тазовой боли и др. У женщин подобный характер течения вагинальных инфекций и ВЗОМТ также оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию, приводя в 15% случаев к внематочной беременности и в 40–85% случаев – к бесплодию [4]. Только благодаря профилактике, ранней диагностике и качественному оказанию медицинской помощи возможно сохранить здоровое состояние будущих поколений и улучшить демографическую ситуацию как в России, так и в мире.

В настоящее время резистентность бактерий ко многим антимикробным препаратам диктует необходимость избирательности и осторожности при использовании лекарственных средств (ЛС). Широко известный препарат доксициклин в последние годы вызывает большой клинический интерес, а также считается препаратом выбора при лечении не только ИППП, но и ряда других инфекционно-воспалительных заболеваний. В данной статье мы осветим тему активного использования антимикробного средства группы тетрациклинов – доксициклина, его эффективность в борьбе с различными видами инфекций, а также особенности применения в современной рациональной фармакотерапии.

Особенности и преимущества доксициклина

Доксициклин – полусинтетический антибиотик, созданный в 1967 г., относится к группе тетрациклинов, т.к. по своей химической структуре является 6-диокси-5-окситетрациклином [5].

В 2019 г. ВОЗ ввела новую классификацию антибиотиков «Access, Watch, Reserve – AWaRe». В ее состав вошло 180 антибактериальных препаратов (АБП), разделенных на группы: доступные, поднадзорные и резервные [6]. Такое деление позволяет снижать рост устойчивости бактерий к антибиотикам на всех уровнях (от местного до глобального). По классификации AWaRe доксициклин относится к группе Access, что говорит о низком потенциале резистентности бактерий к данному препарату и широкому спектру действия в отношении патогенов [7].

Ранее бесконтрольное применение доксициклина в животноводстве привело к росту резистентности микроорганизмов ко всем тетрациклинам, в том числе и у возбудителей инфекционных заболеваний человека, в результате чего использование препарата было ограничено. Подобные меры стимулировали восстановление чувствительности бактерий к доксициклину [8].

Кроме того, в последнее десятилетие микробиологи отметили масштабный рост резистентности возбудителей к АБП. Такие изменения способствовали возврату некоторых классических препаратов, в частности доксициклина, в рутинную практику. Его использование в клинических исследованиях при лечении многих заболеваний показало свою эффективность [9, 10]. Наиболее актуальные на сегодня ИППП – преимущественно хламидийной, микоплазменной и смешанной этиологии, инфекции нижних дыхательных путей, ВЗОМТ. Высокая эффективность доксициклина отмечается и при лечении болезни Лайма, угревой сыпи, также он является препаратом выбора при оказании помощи пациентам с особо опасными или трансмиссивными заболеваниями [11–13]. Препарат активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus* spp., *Bacillus anthracis*, *Listeria*

monocytogenes; аэробных грамотрицательных бактерий: *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Bordetella pertussis*, *Rickettsia* spp., *Treponema* spp., а также анаэробных бактерий (*Clostridium* spp). За счет хорошо прониновения внутрь клеток доксициклин эффективен в отношении атипичной флоры: *Chlamydia* spp. и *Mycoplasma* spp. [14].

Механизм действия доксициклина обусловлен связыванием антибиотика с 30S субъединицей рибосомы (на уровне аминоацильного участка), что приводит к блоку биосинтеза белка на стадии инициации и бактериостатическому эффекту [14].

Доксициклин имеет ряд преимуществ по сравнению со своим предшественником – тетрациклином. За счет модифицированной химической формулы уменьшается вероятность развития нежелательных реакций, например язв пищевода или эзофагитов. Кроме того, форма доксициклина моногидрата не повышает кислотность при растворении, в отличие от доксициклина гидрохлорида, а их фармакокинетика (скорость всасывания и период полувыведения) не имеет значительных отличий. Доксициклин моногидрат обладает высокой эффективностью, сравнимой с гидрохлоридом, и при этом более благоприятным профилем безопасности [15]. Препарат имеет почти полную биодоступность (приближается к 100%) при приеме per os и быстро достигает высоких концентраций в тканях (терапевтическая концентрация обнаруживается через 30–45 мин) [14].

Данный антибиотик имеет двойной путь экскреции: приблизительно 40% принятого доксициклина выводится почками и 20–40% – кишечником в виде хелатов, т.е. неактивных форм препарата. Так как препарат не подвергается значительной кумуляции в организме, отсутствует необходимость коррекции дозировки у пациентов с нарушениями функции почек. Важно отметить, что гемодиализ не оказывает влияния на период полувыведения ЛС из сывотки крови [14].

Активно изучаются и неантимикробные свойства препарата, в частности возможности его применения в лечении некоторых форм рака. Выявлено, что доксициклин может контролировать рост опухоли и подавлять ее прогрессию [16]. Доказано, что при использовании доксициклина в дозах ниже минимальной подавляющей концентрации достигается снижение коллагеназной активности с развитием противовоспалительного эффекта [17, 18].

Кроме того, доксициклин показал себя многообещающим средством в смягчении острого повреждения почек благодаря своим плейотропным эффектам, включая противовоспалительные, антиоксидантные и ингибирующие матриксные металлопротеиназы свойства [19].

На фармацевтическом рынке Российской Федерации доксициклин представлен несколькими торговыми наименованиями. Например, отечественный антибиотик Доксициклин Экспресс в форме диспергируемых таблеток (производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), являясь воспроизведенным ЛС, биоэквивалентен и взаимозаменяем с оригинальным препаратом и имеет ряд преимуществ перед аналогами^{1,2}. Благодаря форме диспергируемых таблеток Доксициклин Экспресс обладает большей площадью контактной поверхности в кишечнике при всасывании, следовательно, в окне абсорбции в кровотоки поступает больше действующего вещества, а остаточная концентрация препарата в желудочно-кишечном тракте минимальна. Это позволяет избежать серьезных нежелательных реакций, в том числе язв пищевода и эзофагитов,

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Доксициклин ЭКСПРЕСС. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/doxycycline-express/> Ссылка активна на 18.08.2024.

²Перечень взаимозаменяемых препаратов 2024.

Специфические критерии	Предположительные критерии	Дополнительные критерии
Прямая/непрямая иммунофлюоресценция Иммуноферментный метод Культуральный метод ДНК-зондовая гибридизация, лигазная цепная реакция с использованием мазков-соскобов/мочи/пунктатов/биопсийного материала	Зуд, жжение, болезненность половых органов Боли в низу живота/в паху Наличие патологических выделений Учащенное, болезненное мочеиспускание	Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево Повышение уровня С-реактивного белка Повышение температуры тела >37,5°C Увеличение скорости оседания эритроцитов Обнаружение ДНК возбудителей ИППП в отделяемом из уретры/цервикального канала

улучшить переносимость лечения и, как результат, повысить комплаентность пациента. Препарат характеризуется высоким показателем абсорбции, максимальный уровень антимикробного средства в плазме крови достигается уже в течение 2 ч после приема, необходимая терапевтическая доза поддерживается на протяжении 16–18 ч. Возможно приготовление удобной для приема внутрь суспензии при растворении диспергируемой таблетки в воде, что особенно важно для пациентов с затрудненным глотанием¹.

Инфекции, передаваемые половым путем

Тема ИППП до сих пор актуальна: по оценке ВОЗ, в 2020 г. 374 млн человек столкнулись с одной из 4 лидирующих по контагиозности и распространенности ИППП: 7,1 млн – с сифилисом, 82 млн – гонореей, 129 млн – хламидиозом и 156 млн – трихомонозом [20]. В 2022 г. 254 млн человек оказались инфицированными вирусом гепатита В. Главные представители ИППП в 2023 г., по данным ВОЗ, – *N. gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*. Кроме того, в последнее время отмечаются вспышки новых ИППП, к примеру вируса Зика, вируса Эбола, оспы обезьян.

Примерно в 1/2 случаев ИППП протекают бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. Кроме того, внутриклеточное существование ряда возбудителей (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) подразумевает невозможность их выделения на питательных средах. В связи с этим предпочтительным методом диагностики является определение ДНК возбудителей ИППП методом полимеразной цепной реакции, что помогает увеличить вероятность выявления бактериального агента и снизить факт ошибки (ложноотрицательного или ложноположительного результата); табл. 1 [21, 22].

Одной из наиболее часто встречающихся клинических форм ИППП у мужчин является уретрит. Распространенность типичных возбудителей уретрита следующая: *C. trachomatis* – 11–50%; *M. genitalium* – 6–50%; *U. urealyticum* – 5–26%; *T. vaginalis* – 1–20%, аденовирусы – 2–4% [23]. Учитывая морфологические особенности атипичной флоры, склонность возбудителей к персистенции в организме и возможную антибиотикорезистентность, необходимо тщательно подходить к выбору лекарственного препарата, в том числе основываясь на современных данных по чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам.

В клинических рекомендациях 2024 г. Европейской ассоциации урологов (European Association of Urologist – EAU) по лечению инфекций мочеполовой системы (табл. 2) доксициклин является препаратом выбора. Если ранее для

Возбудитель ИППП	АБП	Режим дозирования
<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон	1 г/сут в/м или в/в однократно 400 мг перорально однократно
	Азитромицин	1 г перорально однократно
Не идентифицированный возбудитель (негонококковая инфекция)	Доксициклин	100 мг 2 раза в день перорально 7 дней
	Азитромицин	500 мг перорально разовая доза, далее по 250 мг в течение 4 дней
<i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	100 мг 3 раза в день перорально 7 дней
	Азитромицин	1–1,5 г перорально однократно
	Левифлоксацин (препарат 2-й линии терапии)	500 мг 1 раз в день перорально 7 дней
<i>M. genitalium</i>	Офлоксацин (препарат 2-й линии терапии)	200 мг перорально 3 раза в день 7 дней
	Азитромицин	500 мг перорально разовая доза, далее по 250 мг в течение 4 дней
<i>U. urealyticum</i>	Моксифлоксацин (при резистентности к макролидам)	400 мг 1 раз в день 7–14 дней
	Доксициклин	100 мг 2 раза в день перорально 7 дней
<i>T. vaginalis</i>	Азитромицин	1–1,5 г перорально однократно
	Метронидазол	2 г перорально однократно 500 мг перорально 2 раза в день 7 дней
	Тинидазол	2 г перорально однократно

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно.

лечения некоторых ИППП (негонококковый уретрит и хламидийная инфекция) лидирующую позицию занимал азитромицин, то уже в 2002 г. по результатам исследований канадских ученых доксициклин и азитромицин стали терапевтически эквивалентными препаратами 1-й линии, т.к. оба антибиотика хорошо проникают в бактериальную клетку и активны в отношении атипичных возбудителей [24]. В качестве 2-й линии терапии, когда применение других препаратов невозможно, могут использоваться фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин) [23]. Следует отметить, что терапия фторхинолонами может сопровождаться рядом серьезных нежелательных реакций: тендинопатией и разрывами сухожилий, аритмиями, гепатотоксичностью, повышенным риском развития клостридиальной инфекции, центральными и периферическими невропатиями. Поэтому перед назначением фторхинолонов необходимо взвесить ожидаемую пользу и риск возможных осложнений [25].

Влияние доксициклина на показатели мужской фертильности

ИППП и вызванные ими ВЗОМТ составляют 15% всех возможных причин развития мужского бесплодия [26]. Частой урологической проблемой, подводящей к развитию бесплодия, является хронический бактериальный простатит, затрагивающий каждого десятого мужчину в возрасте до 50 лет [27].

Теорией развития бесплодия при простатите множество, например прямое повреждающее действие микроорганизмов (*E. coli*, *C. trachomatis*) на сперматозоиды, лейкоспер-

мия, влияние цитокинов, выработка антиспермальных антител, оксидативный стресс и др.

В процессе развития воспаления активируются клетки иммунной системы, которые участвуют в секреции различных цитокинов. Доказано, что цитокины могут влиять на функции сперматозоидов (от снижения количества до прогрессирующей неподвижности и фрагментации ДНК). Помимо этого повышенное количество лейкоцитов и их активация приводят к образованию в 1000 раз большего количества активных форм кислорода [28]. Сниженная антиоксидантная защита и избыток реактивных форм кислорода запускают процесс перекисного окисления липидов, изменяя целостность мембраны сперматозоидов. Продукты распада спермы диффундируют через плазматическую мембрану и вызывают дисфункцию митохондрий, нарушение метаболизма и фрагментацию ДНК, как итог по результатам спермограммы у таких пациентов можно увидеть астенозооспермию [29].

В терапии хронического бактериального простатита наряду с другими АБП применяется доксициклин. Как и в лечении негонококкового уретрита, он является препаратом выбора в отношении внутриклеточных возбудителей (*S. trachomatis*, *M. genitalium*). Продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) доксициклином составляет 10 дней, но может достигать 3–4 нед в зависимости от клинической формы заболевания [23].

В настоящее время публикуется все больше новых сведений о влиянии препаратов из группы тетрациклинов на процессы апоптоза, воспаления, протеолиза и хелатирования ионов металлов (каждый из этих процессов самостоятельно или в группе может влиять на показатели мужской фертильности, как правило, значительно снижая ее). При проведении эксперимента с образцами спермы и АБП выявлено, что тетрациклин при концентрации 2,5 мг/мл может замедлять подвижность сперматозоидов, а при концентрации более 50 мг/мл все сперматозоиды становятся неподвижными. Показано также, что доксициклин может влиять на процессы капацитации сперматозоидов [30]. Однако данный эффект не связан напрямую с антимикробным действием доксициклина. Кроме того, выявлено, что благодаря своим антиоксидантным свойствам доксициклин снижает концентрацию провоспалительных цитокинов интерлейкина-2 и 8 и таким образом защищает сперматозоиды от оксидативного стресса [31].

Применение доксициклина при лечении ВЗОМТ у женщин

ВЗОМТ занимают первое место среди амбулаторных обращений пациенток репродуктивного возраста [32]. ВЗОМТ – это спектр заболеваний с рядом неблагоприятных последствий, значительная часть которых развивается у молодых женщин [33].

Главная причина возникновения ВЗОМТ – инфекционные агенты, которые проникают в органы малого таза восходящим путем, вызывая развитие эндометрита, сальпингита, оофорита и их сочетаний. К абсолютным патогенам, участвующим в развитии данной группы заболеваний, относят возбудителей ИППП: *N. gonorrhoeae*, *S. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*. Условно-патогенная флора (оппортунистические микроорганизмы: *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *E. coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. и др.) может вызывать ВЗОМТ при нарушенной иммунокомпетентности организма [34]. *M. genitalium* и *S. trachomatis* приводят к развитию ВЗОМТ примерно в 60% случаев в последние годы. Остальные 40% составляют оппортунистические микроорганизмы, гонококк и трихомонады [35].

К сожалению, при отсутствии своевременного и корректного лечения возможно возникновение неблагоприятных последствий, таких как бесплодие, невынашивание

Таблица 3. Рекомендуемые схемы амбулаторной АБТ при ВЗОМТ у взрослых пациентов

Схема	Международное непатентованное наименование	Режим дозирования
1	Цефтриаксон	1 г в/м, в/в однократно ПЛЮС
	Доксициклин	100 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней ПЛЮС
	Метронидазол	500 мг перорально 2 раза в день в течение 14 дней
2	Цефтриаксон	500 мг в/м однократно ПЛЮС
	Доксициклин	100 мг перорально каждые 12 ч ПЛЮС
	Метронидазол	500 мг каждые 12 ч в течение 14 дней

беременности, хроническая тазовая боль, внематочная беременность и др. [34].

Существует несколько рекомендуемых схем лечения ВЗОМТ согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ (табл. 3). Ключевой компонент – АБТ, при выборе которой необходимо учитывать весь спектр возможных возбудителей (атипичная флора, грамотрицательная кишечная флора, грамположительные аэробы, анаэробы и др.) для обеспечения их элиминации и предотвращения развития осложнений. Доксициклин активен в отношении большинства перечисленных возбудителей и является препаратом выбора в комплексной терапии ВЗОМТ.

Противоопухолевый эффект доксициклина

Не так давно среди всех доступных препаратов и соединений, используемых в качестве химиотерапевтического лечения при различных формах злокачественных новообразований, доксициклин показал удовлетворительные клинические результаты, подавляя опухолевую прогрессию и повышая среднюю выживаемость онкологических пациентов.

Выявлено, что данный препарат имеет ряд противоопухолевых свойств и может контролировать рост опухолевого образования. Главным механизмом такого действия является ингибирование ангиогенных и антиапоптотических белков, а также подавление клеточной пролиферации [16].

Обладая цитотоксическим действием, доксициклин вызывает гибель многих линий раковых клеток: как правило, это рак груди, простаты, колоректальный рак, неходжкинская лимфома и лейкемия. Цитотоксические препараты уничтожают раковые клетки путем активации клеточной смерти, апоптоза. Вероятнее всего, происходит это благодаря связыванию рецептора FAS при помощи лиганда или высвобождению мощного (ранее не активного) катализатора апоптоза – цитохрома С. При исследовании (in vitro) линии острого миелоидного лейкоза на протяжении 24 ч обрабатывали доксициклином, что привело к ингибированию их жизнеспособности [36]. При этом выявлена прямая корреляционная связь ингибирующего эффекта с концентрацией использованного ЛС.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в подвижности и пролиферации клеток. По сравнению с нормальными тканями ММП обнаруживаются в повышенном количестве в раковых клетках, что ускоряет процессы метастазирования. У человека известно 28 видов ММП, к наиболее важным относят латиназы (ММП-2, ММП-9), коллагеназы (ММП-1, 8, 13) и мембраносвязанные ММП (ММП-14, 17, 24). В эксперименте на мышцах с костными метастазами клеток рака молочной железы человека показано, что доксициклин уменьшал опухолевую нагрузку в метастазах на 70%, в этом случае его наибольшая ак-

тивность направлена против ММР-2 и 9, кроме того, наблюдалось снижение резорбции костной ткани [37, 38].

В лучевой терапии доксициклин также нашел свое место. Препарат повышает ее эффективность за счет воздействия на Р1ЗК/Акт сигнальный путь и модулирования репарации ДНК [39].

Описанные механизмы действия АБП дают нам возможность в дальнейшем при выявлении биоэквивалентной дозировки использовать его как средство для лечения различных видов рака.

Заключение

Безусловно, весь спектр свойств такого фармакологического препарата, как доксициклин, до конца не изучены, что говорит о возможности его более широкого применения. Если ранее он использовался для лечения различных инфекционных заболеваний (дыхательной системы, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта и др.), то сейчас нашел новые области применения, такие как лечение акне, розацеа, особо опасных заболеваний. Доксициклин Экспресс отличается удобством применения за счет наличия диспергируемой формы, что улучшает фармакокинетику и переносимость препарата, а его невысокая стоимость и доступность на рынке лекарств служат дополнительным преимуществом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Рукша Ю.Д., Козинец М.С., Хворик Ф.Д. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, в молодежной среде. В: Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022. Сборник материалов IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Гродно. 2022; с. 242-5 [Ruksha JD, Kozinets MS, Khvorik FD. Prevention of sexually transmitted infections among young people. In: *Sovremennye dostizheniia molodykh uchennykh v meditsine* – 2022. In: *Sbornik materialov IX Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Grodno. 2022; p. 242-5 (in Russian)].
2. Aggarwal S, Singh AK, Balaji S, Ambalkar D. Sexually transmitted infections (STIs) and its changing scenario: a scoping review. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2022;25(10):1630-8. DOI:10.2174/1386207324666210301093001
3. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *JAMA*. 2022;327(2):161-72.
4. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2015;(4):21-6 [Nuradilova DM. *Sovremenniy vzgliad na problemu vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury)*. *Vestnik KazNMU*. 2015;(4):21-6 (in Russian)].
5. Musher DM. Doxycycline to treat community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):692-3.
6. World Health Organization. The WHO AWaRe (access, watch, reserve) antibiotic book. World Health Organization, 2022.
7. Стратегия контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях для стран с низким и средним уровнем дохода. Практическое пособие ВОЗ. Режим доступа: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/9789240003095-rus.pdf?sfvrsn=cadc0503_15. Ссылка активна на 08.08.2024 [Strategia kontrolya antimikrobnai terapii v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniakh dlia stran s nizkim i srednim urovнем dokhoda. *Prakticheskoe posobie VOZ*. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/9789240003095-rus.pdf?sfvrsn=cadc0503_15. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].
8. Черкашина Н.В., Дроздова Л.И., Махортов В.Л., и др. Анализ современного состояния проблемы использования антибиотиков в качестве кормовой добавки. *Аграрный вестник Урала*. 2011;(3):39-42 [Cherkashina NV, Drozdova LI, Makhortov VL, et al. *Analiz sovremennogo sostoiianiia problemy ispol'zovaniia antibiotikov v kachestve kormovoi dobavki*. *Agrarnyi vestnik Urala*. 2011;(3):39-42 (in Russian)].
9. Choi SH, Cesar A, Snow TAC, et al. Efficacy of Doxycycline for Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):683-91. DOI:10.1093/cid/ciac615
10. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol*. 2008;47(3):284-8. DOI:10.1111/j.1365-4632.2008.03445.x
11. Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С. Доксициклин в современной клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(1):21-8 [Zyrianov SK, Golub AV, Kozlov RS. *Doksitsiklin v sovremennoi klinicheskoi praktike*. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2020;22(1):21-8 (in Russian)].
12. Mahajan VK. Lyme Disease: An Overview. *Indian Dermatol Online J*. 2023;14(5):594-604. DOI:10.4103/idoj.idoj_418_22
13. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-30. DOI:10.1016/j.jaad.2023.12.017
14. Zakeri B, Wright GD. Chemical biology of tetracycline antibiotics. *Biochem Cell Biol*. 2008;86(2):124-36. DOI:10.1139/O08-002. PMID: 18443626
15. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К., и др. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. *Consilium Medicum*. 2012;14(4):57-63 [Belousov YB, Danilov AN, Zyrianov SK, et al. *Doksitsiklinassotsirovannyi lekarstvennyi ezofagit: sovremennye farmakologicheskie vozmozhnosti resheniia klinicheskoi problemy*. *Consilium Medicum*. 2012;14(4):57-63 (in Russian)].
16. Ghasemi K, Ghasemi K. A Brief look at antitumor effects of doxycycline in the treatment of colorectal cancer and combination therapies. *Eur J Pharmacol*. 2022;916:174593.
17. Самцов А.В. Патогенетическая терапия розацеа системными тетрациклинами. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(6):23-8 [Samtsov AV. *Pathogenetic therapy of rosacea with systemic tetracyclines*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2023;99(6):23-8 (in Russian)]. DOI:10.25208/vdv14701
18. Nguyen C, Kuceki G, Birdsall M, et al. Rosacea: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2024;17:175-90. DOI:10.2147/CCID.S391705
19. Nakagawa T, Kakizoe Y, Iwata Y, et al. Doxycycline attenuates cisplatin-induced acute kidney injury through pleiotropic effects. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1347-57.
20. Fasciana T, Capra G, Lipari D, et al. Sexually transmitted diseases: Diagnosis and control. *In J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5293. DOI:10.3390/ijerph19095293
21. Хламидийная инфекция. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%85%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18079>. Ссылка активна на 08.08.2024 [Khlamidiinaia infektsiia. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF*. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%85%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B9%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18079>. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].
22. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2%D1%8B%D0%B7%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%88%D0%B5-mycoplasma-genitalium-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2024/18077>. Ссылка активна на 08.08.2024 [Urogenital'nye zabolevaniia, vyzvannye *Mycoplasma genitalium*. *Klinicheskie rekomendatsii MZ RF*. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2%D1%8B%D0%B7%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%88%D0%B5-mycoplasma-genitalium-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2024/18077>. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].

23. EAU guidelines, 2024. Available at: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-UrologicalInfections-2024.pdf>. Accessed: 15.08.2024.
24. Rekart ML. Doxycycline: "New" treatment of choice for genital chlamydia infections. *British Columbia Med J*. 2004;46(10):503.
25. Barberán J, de la Cuerda A, Tejada González MI, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(2):127-33. DOI:10.37201/req/143.2023
26. Сtryгин А.В., Несмиянов П.П., Толкачев Б.Е. Положительное влияние доксициклина на показатели мужской фертильности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;12(4):9-12 [Strygin AV, Nesmiyanov PP, Tolkahev BE. Positive effects of doxycycline on male fertility. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;12(4):9-12 (in Russian)].
27. Мухамедов Х.А., Черниченко И.И. Влияние хронического бактериального и абактериального простатита на репродуктивную систему. Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контрарверсии неонатальной медицины и педиатрии». 2022; с. 51-2 [Mukhamedov KhA, Chernichenko II. Vliianie khronicheskogo bakterial'nogo i abakterial'nogo prostatita na reproduktivnuiu sistemu. Tezisy XVI Obshcherossiiskogo seminarra «Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii» i IX Obshcherossiiskoi konferentsii «FLORES VITAE. Kontraversii neonatal'noi meditsiny i pediatrii». 2022; p. 51-2 (in Russian)].
28. Белый Л.Е. Хронический простатит и мужское бесплодие. *Клинический разбор*. 2023;4(4):89-93 [Belyi LE. Khronicheskii prostatit i muzhskoe besplodie. *Klinicheskii razbor*. 2023;4(4):89-93 (in Russian)].
29. Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril*. 2000;73(3):459-64. DOI:10.1016/s0015-0282(99)00567-1
30. Popoola P, Oniyangi R, Ogunleye O, et al. Research Advances on the Adverse Effects of Antibiotics on Male Fertility. *Afr J Biol Med Res*. 2023;6(3):1-28. DOI:10.52589/AJBMRF18HVFMN
31. Suarez SS. Control of hyperactivation in sperm. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):647-57.
32. Бебнева Т.Н., Дамиров К.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза. *Гинекология*. 2019;21(5):39-44 [Bebneva TN, Damirov KF. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza. *Ginekologiya*. 2019;21(5):39-44 (in Russian)].
33. Potapov VO. Pelvic inflammatory diseases: clinical aspects of therapy and early rehabilitation of reproductive health. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3(2):250-1.
34. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации МЗ РФ 2024. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Ссылка активна на 15.08.2024 [Vospalitel'nye bolezni zhenskikh tazovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF 2024. Rezhim dostupa: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Accessed: 15.08.2024 (in Russian)].
35. Yusuf H, Trent M. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:183-92. DOI:10.2147/TCRM.S350750
36. Ali I, Alfarouk KO, Reshkin SJ, Ibrahim ME. Doxycycline as potential anti-cancer agent. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017;17(12):1617-23. DOI:10.2174/1871520617666170213111951
37. Tu GG, Xu W, Huang H, Li S. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem*. 2008;15(14):1388-95.
38. Duivenvoorden WC, Popović SV, Lhoták S, et al. Doxycycline decreases tumor burden in a bone metastasis model of human breast cancer. *Cancer Res*. 2002;62(6):1588-91.
39. Kao GD, Jiang Z, Fernandes AM, et al. Inhibition of phosphatidylinositol-3-OH kinase/Akt signaling impairs DNA repair in glioblastoma cells following ionizing radiation. *J Biol Chem*. 2007;282(29):21206-12. DOI:10.1074/jbc.M703042200

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU