

Н.А. БУРАЛКИНА, д.м.н., А.С. КАТКОВА, И.А. КИСЕЛЕВА, к.м.н.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

ДИСМНОРЕЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В статье представлены аспекты патогенеза дисменореи, основанные на роли гиперпродукции простагландинов в развитии заболевания. Наличие выраженного болевого синдрома при дисменорее, приводящее к временному снижению трудоспособности, способствует не только значительному снижению качества жизни пациенток, но и экономическим затратам. В связи с этим решение проблемы терапии дисменореи приобретает не только медицинское, но и социальное значение. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид) в качестве патогенетически обоснованной терапии дисменореи доказывает их эффективность и является оправданным вариантом терапии.

Ключевые слова: дисменорея, болевой синдром, НПВП, нимесулид, Нимесил, простагландины, тазовые боли.

N.A. BURALKINA, MD, A.S. KATKOVA, I.A. KISELEVA, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

DYSMENORRHEA: PATHOGENETIC VALIDATION OF PHARMACOTHERAPY

The article presents the pathogenesis aspects of dysmenorrhea based on the role of prostaglandin hyperproduction in the development of the disease. The presence of severe painful cramps in dysmenorrhea resulting in a temporary decline in labour productivity contributes to not only on a significant decrease in the patients' quality of life, but also to economic costs. In this regard, seeking a solution to the dysmenorrhea therapy problem acquires not only medical, but also social significance. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nimesulide) as a pathogenetically validated therapy for dysmenorrhea proves their efficiency and is a feasible option for therapy.

Keywords: dysmenorrhea, pain syndrome, NSAIDs, nimesulide, Nimesil, prostaglandins, pelvic pain.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисменорея представляет собой нарушение менструального цикла, проявляющееся болезненными менструациями. При этом, как правило, боль носит схваткообразный характер, может быть ноющей, распирающей, иррадиировать во внутреннюю поверхность бедра, прямую кишку и спину. Болевой синдром значительно снижает качество жизни женщин, приводит к временному снижению трудоспособности, экономическим потерям. Наличие болевого синдрома сопровождается вегетативными (боли в сердце, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея) и эмоционально-психическими симптомами (депрессивное состояние, раздражительность, сонливость, бессонница и др.). Дисменорею подразделяют на первичную и вторичную. При первичной дисменорее у женщин отсутствуют патологические изменения половых органов [1]. При вторичной дисменорее наличие болезненных менструаций обусловлено наличием эндометриоза, миомы матки, опухолей яичников, пороков развития половых органов, опущением внутренних половых органов, воспалительных заболеваний половых органов, спаечным процессом в малом тазу. Если в основе первичной дисменореи лежат биохимические нарушения, то при вторичной дисменорее имеют место морфологические изменения.

Согласно МКБ-10, дисменорея имеет следующие коды:

- N 94.4 первичная дисменорея;
- N 94.5 вторичная дисменорея;
- N 94.6 неуточненная дисменорея.

Частота встречаемости дисменореи колеблется, по данным разных авторов, от 35 до 92% [2, 3]. В России первичная дисменорея встречается в 43–90% случаев в возрасте от 10 до 20 лет, повышаясь с увеличением гинекологического возраста [4]. В США первичной дисменореей страдают 50% женщин детородного возраста, что обуславливает потерю 600 млн рабочих часов ежегодно. В связи с этим решение проблемы дисменореи приобретает и социальную значимость.

Существует множество теорий происхождения этого заболевания, однако ни одна из патогенетических теорий не способна полностью объяснить все многообразие его проявлений и особенностей [5, 6]. В основе патогенеза боли при первичной дисменорее лежит гиперпродукция простагландинов (ПГ).

ПГ, гормоны с широким спектром физиологического действия, впервые обнаружены в 1936 г. в семенной жидкости человека шведским ученым У. Эйлером и первоначально считались секретом предстательной железы. Поэтому термин «простагландин» происходит от латинского названия предстательной железы (*glandula prostatica*). Известно около 20 природных ПГ, они являются аутокринными и паракринными липидными медиаторами, которые воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки и другие клетки и органы. В малых концентрациях (около 1 мкг/г) присутствуют почти во всех органах, тканях и биологических жидкостях высших животных. Важнейший из физиологических эффектов, вызываемых ПГ, – способность вызывать сокращение гладких мышц, в особенности мышц матки и фаллопиевых

труб. В момент родов, а также при менструации содержание ПГ в тканях матки значительно повышается.

ПГ синтезируются из незаменимых жирных кислот. По особенностям химического строения их делят на 4 группы: А, В, Е и F, из которых биологически наиболее важны Е и F (рис. 1). Биосинтез ПГ осуществляется в клетках различных тканей в два этапа: окисление под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и конечной простагландинсинтазы. Существует два типа ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Считается, что ЦОГ-1 определяет базальный уровень ПГ, а ЦОГ-2 запускает синтез ПГ при стимуляции (например, при воспалении). Обнаружено несколько простагландин Е-синтаз (рис. 2). ПГ Е2 (ПГЕ2) образуется ПГ Е-синтазой из ПГ H2 (ПГН2) (рис. 1). Считается, что митохондриальная ПГ Е-синтаза-1 является ключевой формой фермента, синтезирующего ПГЕ2. Также обнаружен белок – переносчик ПГ (PGT, SLCO2A1), который опосредует клеточный захват ПГ.

Рисунок 1. Простагландин E₁

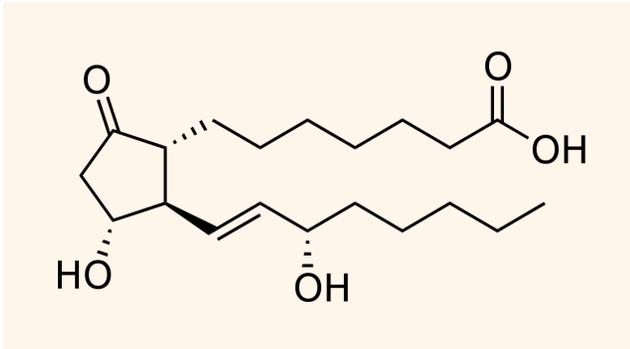


Рисунок 2. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2



Разнообразие функций ПГ и отсутствие в организме специального органа биосинтеза позволяют относить их к «местным», или клеточным, гормонам. Они способны влиять на активность фермента аденилциклазы, регулирующего содержание в клетке циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ). Поскольку гормональная регуляция осуществляется с участием цАМФ, один из возможных механизмов действия ПГ заключается в корректровке (усилении или ослаблении) действия гормонов

путем влияния на биосинтез цАМФ. ПГ не являются медиаторами боли. Однако они повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов (сенситизируют их) к медиаторам боли, которыми являются гистамин и брадикинин [7].

При дисменорее болезненные сокращения матки обусловлены интенсивной сократительной активностью миометрия, приводя к гипоксии и вызывая повышенный синтез ПГ, особенно ПГ F2a и ПГ E2. Во время лютеиновой фазы менструального цикла миометрий выделяет ПГ, являющиеся мощными стимуляторами его сократительной функции. Самостоятельно ПГ не способны вызывать болевой импульс. Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами, главным образом из группы кининов, ионами Ca²⁺ и K⁺, в норме находящимися внутри клетки. Отторжение ткани во время менструации ведет к нарушению проницаемости клеток, и биологически активные вещества выходят во внеклеточное пространство. Их накопление приводит к раздражению нервных окончаний и, как следствие, возникновению боли.

Кроме того, длительный хронический стресс играет важную роль в развитии первичной дисменореи [8, 9]. Глюкокортикоиды вызывают активацию перекисного окисления липидов и выход лизосомальных ферментов, в т. ч. фосфолипазы A2, и возрастает продукция ПГ. Кроме того, стрессорное воздействие повышает еще и продукцию кортиколиберина и вазопрессина в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, причем при усилении стрессора соотношение двух пептидов меняется в сторону вазопрессина [10]. Важным патогенетическим звеном при стрессе являются повышенная тревожность, длительная депрессия, связанные со снижением уровня ГАМК, который является важнейшим тормозным нейромедиатором центральной нервной системы человека. Это может явиться причиной нарушения деятельности импульсного генератора секреции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса (и, как следствие, нарушения циклической секреции тропных гормонов (ЛГ и ФСГ)). Кроме того, ГАМК ингибирует продукцию вазопрессина, и уменьшение ингибирующего влияния ГАМК приводит к увеличению продукции вазопрессина и развитию симптомов, описанных выше [11].

Необходимо проведение у пациенток с дисменореей точной диагностики вызвавших ее причин, что сможет сформировать правильную тактику лечения и способствовать устранению болевого синдрома. Лечение вторичной дисменореи, как правило, включает и хирургическое, и консервативное лечение, в то время как основным методом лечения первичной дисменореи является фармакотерапия. Тактика ведения пациенток с первичной дисменореей определяется с учетом клинко-патогенетических механизмов, степени тяжести дисменореи, лабораторно-инструментальных данных. Степень тяжести дисменореи оценивают по системе оценки Э. Делигеоролгу и Д.И. Арвантосу (1996) (табл. 1).

Правильную тактику ведения пациенток с дисменореей определяет дифференциальная диагностика между

Таблица 1. Критерии тяжести дисменореи

Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
0 степень – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижена	Отсутствуют	Анальгетики не требуются
I степень – слабовыраженные боли во время менструации, очень редко приводящие к снижению активности девушки	Снижена редко	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
II степень – повседневная активность снижена, редко отмечается пропуск занятий в школе благодаря хорошему эффекту анальгетиков	Умеренно снижена	Единичные	Прием анальгетиков необходим и дает хороший эффект
III степень – повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, диарея и т. д.)	Резко снижена	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны

первичной и вторичной аменореей. Среди исследований следует отметить пробу с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Исследования Е.В. Уваровой и соавт. показали достоинства пробы с нимесулидом [12]. Схема проведения пробы следующая: пациентке предлагается самостоятельно оценить выраженность болевых ощущений по 4-балльной системе на фоне 5-дневного приема НПВП. Наряду с последовательным заполнением болевой шкалы пациенткам предлагается одновременно фиксировать переносимость препарата и особенности вегетоневротических и психоэмоциональных проявлений дисменореи посредством заполнения «вегетативного календаря». Проведение этой пробы дает возможность выбрать наиболее оптимальное обследование и лечение больных с дисменореей.

Для пациенток с легкой и средней степенью тяжести дисменореи, нормальным соотношением эстрадиола и прогестерона (либо с изолированной недостаточностью прогестерона) препаратами выбора являются НПВП. Они, блокируя ЦОГ, снижают выработку ПГ, препятствуют развитию воспалительного процесса либо способствуют снижению интенсивности болевых ощущений [13]. НПВП считаются патогенетически оправданным вариантом терапии у девушек с легкой формой первичной дисменореи, при преобладании смешанного и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. НПВП действуют на основной механизм возникновения боли [14]. Первичная дисменорея эффективно устраняется ингибиторами синтеза ПГ в 70–80% случаев и еще в 10% случаев – пероральными контрацептивными препаратами. Периферический механизм действия НПВП обеспечивается подавлением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты, конечными продуктами которого являются ПГ. Центральный механизм действия заключается в угнетении таламического ответа на болевые стимулы путем блокады роста концентрации

ПГ в спинномозговой жидкости. Эффективность НПВП обусловлена их способностью снижать сократительную активность и спазм миометрия и его сосудов, а также гипоксию и уменьшать раздражение чувствительных нервных окончаний. Целесообразность применения НПВП в течение первых 48–72 ч после начала менструации обусловлена тем фактом, что, согласно ряду исследований, ПГ выделяются в менструальную кровь в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Одним из препаратов группы НПВП, зарекомендовавшим себя с лучшей стороны, является нимесулид (Нимесил). Механизм действия нимесулида связан с преимущественным ингибированием образования ЦОГ-2 и других воспалительных медиаторов, продуцирование которых контролируется стимуляцией цАМФ. Таким образом, нимесулид является многофакторным препаратом для борьбы с воспалением и болью. Пероральный прием 200 мг нимесулида при наличии симптомов дисменореи в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании способствовал уменьшению уровня ПГ F_{2a} в менструальной крови с 382 до 94 мкг/л, а также подтверждал эффективность нимесулида в отношении устранения симптомов боли у пациенток с дисменореей. Нимесулид отличается относительно низким уровнем проявления побочных эффектов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с таковым при приеме других НПВП. Данный факт обусловлен его низкой склонностью к ингибированию физиологически значимой ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ. Кроме того, нимесулид обладает антигистаминными и антиоксидантными свойствами, способствуя ингибированию гистамина тучных клеток и секреции кислоты в желудке. НПВП способствуют подавлению синтеза ПГ, факторов роста, ангиогенеза, других факторов инвазии и могут быть эффективны при лечении не только первичной дисменореи, но и боли, ассоциированной с эндометриозом.

Клинический пример. Больная Б., 15 лет, пришла на поликлинический прием в ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» с жалобами на боли внизу живота во время менструации. При сборе анамнеза: менархе в 15 лет, менструации регулярные, через 26 дней, продолжительность – 5–6 дней. За 2 дня до менструации – умеренные боли внизу живота, усиливающиеся в 1–2-й день менструации. В первые дни менструации также отмечаются похолодание конечностей, тошнота. Пациентка отмечала отсутствие положительного эффекта на фоне приема спазмолитиков и анальгетиков. При гинекологическом осмотре особенностей не обнаружено. Уровень гормонального профиля – в референсных пределах. УЗИ органов малого таза от 06.02.2018 г.: матка расположена срединно, положение anteflexio. Тело матки размерами 58 x 35 x 61 мм, шейка матки размерами 33 x 25 мм. Шеечно-маточный угол выражен. Эхоструктура миоме-

трия не изменена. Эндометрий – 3,8 мм, однородный. Левые и правые придатки – без патологических образований. Свободной жидкости в полости матки не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено.

Пациентке установлен диагноз: первичная дисменорея.

Рекомендовано лечение: прием нимесулида (Нимесил) по схеме: в 1-й день цикла – 2 пакетика (200 мг) в день, не дожидаясь максимальной степени выраженности болей, в последующие циклы – 1 пакетик (100 мг) в день в первые дни менструации. По истечении 3 циклов после приема препарата пациентка жалоб не предъявляла.

Таким образом, применение НПВП (нимесулид) является патогенетически обоснованной и эффективной фармакотерапией у пациенток с дисменореей. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Дисменорея. *Гинекология*, 2000, 2(1): 34-39./ Prilepskaya VN. Dysmenorrhea. *Ginekologiya*, 2000, 2 (1): 34-39. Межевитинова Е.А., Абакарова П.П., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины. *Consilium medicum*, 2014, 16(6): 83–87./ Mezhevitinova EA. Abakarova PR, Mheryan AN. Dysmenorrhea from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium medicum*, 2014, 16 (6): 83-87.
2. Mrugacz G, Grygoruk C, Sieczyński P et al. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med. Wieku Rozwoj*, 2013, 17(1): 85–99.
3. Джобаева Э.М., Мандрыкина Ж.А. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология*, 2012, 4(1)/ Jobeeva EM, Mandrykina JA. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the practice of a modern obstetrician-gynecologist. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2012, 4 (1).
4. Серов В.Н., Уварова Е.А., Гайнова И.Г. Современные возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения и профилактики дисменореи. *Фарматека*, 2004, 15(92): 18–24. / Serov VN, Uvarova EA, Gainova IG. Modern possibilities for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elimination and prevention of dysmenorrhea. *Farmateka*, 2004, 15 (92): 18-24.
5. Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women. *Yonago Acta Med*, 2013, 56(4): 81–84.
6. Марков Х.М. Простагландины. *Успехи физиологических наук*, 1970, 1(14): 98-125. / Markov KhM. Prostaglandins. *Uspehi Fiziologicheskikh Nauk*, 1970, 1 (14): 98-125.
7. Yui K, Imataka G, Nakamura H, Ohara N, Naito Y. Eicosanoids Derived From Arachidonic Acid and Their Family Prostaglandins and Cyclooxygenase in Psychiatric Disorders. *Curr Neuropharmacol*, 2015, Nov 1.
8. Xu K, Chen L, Fu L, Xu S, Fan H, Gao Q, Xu Y, Wang W. Stressful Parental-Bonding Exaggerates the Functional and Emotional Disturbances of Primary Dysmenorrhea. *Int J Behav Med*, 2016 Aug, 23(4): 458-463.
9. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, Haba R, Ago Y, Wang H et al. CRTH2, a prostaglandin D2 receptor, mediates depression-related behavior in mice. *Brain Res*, 2015, May 1, 284: 131-137.
10. Moldavan M, Cravetchi O, Williams M, Irwin RP, Aicher SA, Allen CN. Localization and expression of GABA transporters in the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci*, 2015, Sep 22.
11. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х, 2004. / Kulakov VI, Uvarova EV. Standard principles of examination and treatment of children and adolescents with gynaecological diseases and disorders of sexual development. M: Triada-X, 2004.
12. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 20(1).
13. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. *Репродукт. здоровье детей и подростков. Здоровье детей и подростков*, 2018, 1: 64-91. / Uvarova EV. Abnormal uterine bleeding in puberty period. *Reprodukt. Zdorove Detey i Podrostkov*, 2018, 1: 64-91.