

# Фармак & логия Фармак & терапия

ВЫПУСК № 1  
2023



ISSN 2713-2129



РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

# АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК  
ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС  
10  ИНЪЕКЦИЙ<sup>1</sup>

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ  
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ<sup>2</sup>



**ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ**  
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ  
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)<sup>1</sup>



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**  
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ  
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ  
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА<sup>2</sup>



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО  
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА<sup>2</sup>



**ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ**  
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО  
ВЕСА (300-600 ДА)<sup>2</sup>

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ  
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106  
тел. +7 (495) 640-25-28 [www.promo-med.ru](http://www.promo-med.ru)



ПрофМедПресс

ISSN 2713-2129

**Издатель**

ООО «ПрофМедПресс»

**Главный редактор**

Ших Е.В.

**Научный редактор**

Громова О.А.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77-77490 от 25.12.2019.

Тираж 30 000 экз.  
Выходит 4 раза в год.  
Распространяется бесплатно.

**Адрес редакции:**

117545, г. Москва,  
ул. Подольских Курсантов, д. 3,  
стр. 2, ком. 54

**Тел.:** 8-926-195-21-37

**E-mail:** info@pmp-agency.ru

**Сайт:** www.pmp-agency.ru

**Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.**

**Исключительные права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.**

Журнал «Фармакология & Фармакотерапия» ориентирован на научно-практические интересы врачей основных специальностей и специалистов, принимающих управленческие решения в здравоохранении.

Журнал способствует формированию новых перспективных исследований в медицине, образованию и становлению научных работников и специалистов.

В издании публикуются интервью с ведущими экспертами, данные новых клинических исследований, обзоры, практические рекомендации, клинические наблюдения, освещаются российские и международные форумы.

Цель журнала – донести результаты исследований, выполняемых в области медицины, клинические наблюдения, полученные в ходе применения терапевтических методик, до наибольшего числа практикующих врачей, включая специалистов из смежных областей медицины.

Целевая аудитория журнала – практикующие врачи различных специальностей: фармакологи, аллергологи, иммунологи, гинекологи, педиатры, эндокринологи, кардиологи, ревматологи, неврологи, пульмонологи, оториноларингологи, ринологи, гастроэнтерологи, дерматовенерологи, урологи, андрологи, нефрологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики, врачи скорой помощи.

Редакция журнала принимает статьи на любом языке. Статьи, поступившие в редакцию на иностранных языках, переводятся и публикуются в журнале на русском языке.

Каждой статье присваивается индекс DOI (Digital Object Identifier).

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Журнал включен в перечень научных изданий ВАК.



ISSN 2713-2129

**Publisher**

LLC «ProfMedPress»

**Chief Editor**

Shikh E.V.

**Scientific Editor**

Gromova O.A.

The magazine is registered with the Federal Service for Supervision of Compliance with the Law in the Field of Mass Communications and the Protection of Cultural Heritage.

Certificate of registration of mass media: PI No. FS 77-77490 dated 12/25/19

Print run of 30 000 copies.

Published 4 times a year.

Free distribution.

**Editorial address:**

117545, Moscow,  
st. Podolskih Cursantov, 3,  
bldg. 2, floor 3, office 54

**Phone:** 8-926-195-21-37

**E-mail:** info@pmp-agency.ru

**Website:** www.pmp-agency.ru

**The editors are not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors.**

**Exclusive rights from the moment of receipt of materials belong to the publisher. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the publisher.**

The journal «Pharmacology & Pharmacotherapy» is focused on the scientific and practical interests of doctors of the main specialties and specialists who make managerial decisions in healthcare.

The journal contributes to the formation of new promising research in medicine, the education and formation of scientists and specialists.

The publication publishes interviews with leading experts, data from new clinical trials, reviews, practical recommendations, clinical observations, and covers Russian and international forums.

The journal aims to bring the results of research carried out in the field of medicine, clinical observations obtained during the application of therapeutic techniques to the largest number of practicing doctors, including specialists from related fields of medicine.

The magazine's target audience is practitioners of various specialties: pharmacologists, allergologists, immunologists, gynecologists, pediatricians, endocrinologists, cardiologists, rheumatologists, neurologists, pulmonologists, otorhinolaryngologists, rhinologists, gastroenterologists, dermatovenerologists, urologists, andrologists, nephrologists, infectious disease specialists, general practitioners, ambulance doctors.

The editors of the journal accept articles in any language. Articles submitted to the editor in foreign languages are translated into Russian and published in a journal in Russian.

Each article is assigned an index DOI (Digital Object Identifier).

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).

The journal is included in the list of scientific publications of the Higher Attestation Commission.



#### **ФАРМАЦЕВТИКА**

Гегечкори В.И., доцент, к.фарм.н. (Москва)  
Раменская Г.В., профессор, д.фарм.н. (Москва)  
Смирнов В.В., профессор, д.фарм.н. (Москва)

#### **ФАРМАКОЛОГИЯ**

Громова О.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Гуревич К.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Журавлева М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Семьянов А., профессор, д.м.н. (Великобритания)  
Сычев Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шабанов П.Д., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Шарофова М.У., д.м.н. (Таджикистан)  
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

#### **НЕВРОЛОГИЯ**

Акарачкова Е.С., д.м.н. (Москва)  
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Доровских И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Захаров В.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ковальчук В.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Котова О.В., к.м.н. (Москва)  
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Полуэктов М.Г., доцент, к.м.н. (Москва)  
Путилина М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Строков И.А., доцент, к.м.н. (Москва)

#### **ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ, РИНОЛОГИЯ**

Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Попова И.А., доцент, к.м.н. (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)

#### **КАРДИОЛОГИЯ**

Агеев Ф.Т., профессор, д.м.н. (Москва)  
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)

#### **СТОМАТОЛОГИЯ**

Адмакин О.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Зорина О.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)

#### **ДЕРМАТОЛОГИЯ**

Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)

#### **РЕВМАТОЛОГИЯ**

Беляева И.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дыдыкина И.С., к.м.н., врач высшей квалификационной категории (Москва)  
Лесняк О.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

#### **УРОЛОГИЯ, АНДРОЛОГИЯ, НЕФРОЛОГИЯ**

Гамидов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Котенко О.Н., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Неймарк А.И., профессор, д.м.н. (Барнаул)  
Руденко В.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Спивак Л.Г., д.м.н. (Москва)  
Тюзииков И.А., профессор РАЕ, к.м.н. (Ярославль)

#### **ПЕДИАТРИЯ**

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Малахов А.Б., профессор, д.м.н. (Москва)

#### **ИНФЕКТОЛОГИЯ**

Бургасова О.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Волчкова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Савенкова М.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сундуков А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

#### **АЛЛЕРГОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ**

Бодня О.С., доцент, к.м.н. (Москва)  
Лусс Л.В., академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ненашева Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Терехова Е.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Сидорович О.И., к.м.н. (Москва)

#### **ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Дроздов В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Князев О.В., д.м.н. (Москва)

#### **ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Доброхотова Ю.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Уварова Е.В., член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Татарова Н.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

#### **ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Анциферов М.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Бардымова Т.П., профессор, д.м.н. (Иркутск)  
Доскина Е.В., доцент, к.м.н. (Москва)

**PHARMACEUTICA**

Gegechkori V.I., Associate Professor, Cand. Pharm. Sci. (Moscow)  
Ramenskaya G.V., Professor, Doct. Pharm. Sci. (Moscow)  
Smirnov V.V., Professor, Doct. Pharm. Sci. (Moscow)

**PHARMACOLOGY**

Gromova O.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Gurevich K.G., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Zhuravleva M.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Semyanov A., Professor, MD, PhD, DSc (Great Britain)  
Sychev D.A., Academician of RASci, Professor, MD, PhD (Moscow)  
Shabanov P.D., Professor, MD, PhD (St. Petersburg)  
Sharofova M.U., MD, PhD (Tajikistan)  
Shikh E.V., Professor, MD, PhD (Moscow)

**NEUROLOGY**

Akarachkova E.S., MD, PhD (Moscow)  
Vorobeva O.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Dorovskikh I.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Zakharov V.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Kovalchuk V.V., Professor, MD, PhD (St. Petersburg)  
Kotova O.V., PhD (Moscow)  
Levin O.S., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Poluektov M.G., Associate Professor, PhD (Moscow)  
Putilina M.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Strokov I.A., Associate Professor, PhD (Moscow)

**PULMONOLOGY, OTORHINOLARYNGOLOGY, RHINOLOGY**

Zaitsev A.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Lopatin A.S., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Popova I.A., Associate Professor, PhD (Moscow)  
Ryazantsev S.V., Professor, MD, PhD (St. Petersburg)  
Svistushkin V.M., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Sinopalnikov A.I., Professor, MD, PhD (Moscow)

**CARDIOLOGY**

Ageev F.T., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Zateyshikov D.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Ostroumova O.D., Professor, MD, PhD (Moscow)

**STOMATOLOGY**

Admakin O.I., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Zorina O.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Makeeva I.M., Professor, MD, PhD (Moscow)

**DERMATOLOGY**

Korsunskaya I.M., Professor, MD, PhD (Moscow)

**RHEUMATOLOGY**

Belyaeva I.B., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Dydykina I.S., PhD (Moscow)  
Lesnyak O.M., Professor, MD, PhD (St. Petersburg)

**UROLOGY, ANDROLOGY, NEPHROLOGY**

Gamidov S.I., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Kotenko O.N., Corresponding Member of RASci, Professor, MD, PhD (Moscow)  
Krivoborodov G.G., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Neimark A.I., Professor, MD, PhD (Barnaul)  
Rudenko V.I., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Spivak L.G., MD, PhD (Moscow)  
Tyuzikov I.A., Professor of RAE, PhD (Yaroslavl)

**PEDIATRICS**

Geppé N.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Zaitseva O.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Malakhov A.B., Professor, MD, PhD (Moscow)

**INFECTOLOGY**

Burgasova O.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Volchkova E.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Savenkova M.S., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Sundukov A.V., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Yushchuk N.D., Academician of RASci, Professor, MD, PhD (Moscow)

**ALLERGOLOGY, IMMUNOLOGY**

Bodnya O.S., Associate Professor, PhD (Moscow)  
Luss L.V., Academician of RANSci, Professor, MD (Moscow)  
Nenasheva N.M., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Terekhova E.P., Associate Professor, PhD (Moscow)  
Sidorovich O.I., PhD (Moscow)

**GASTROENTEROLOGY**

Drozдов V.N., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Knyazev O.V., MD, PhD (Moscow)

**GYNECOLOGY**

Apolikhina I.A., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Dobrokhotoва Yu.E., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Uvarova E.V., Corresponding Member of RASci, Professor, MD, PhD (Moscow)  
Tatarova N.A., Professor, MD, PhD (St. Petersburg)

**ENDOCRINOLOGY**

Ametov A.S., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Antsiferov M.B., Professor, MD, PhD (Moscow)  
Bardymova T.P., Professor, MD, PhD (Irkutsk)  
Doskina E.V., Associate Professor, PhD (Moscow)

ИЗ ПЕРВЫХ УСТ	8	ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ ДМИТРИЕВ, кандидат медицинских наук, генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей Российская фармотрасль – только вперед!
ФАРМАКОЛОГИЯ	10	Е.В. ШИХ Технологии альтернативного лечения симптомов менопаузы: история применения и перспективы развития
	18	Е.В. ШИХ, А.А. МАХОВА Клинико-фармакологические аспекты фармакотерапии железодефицитных состояний железа фумаратом у женщин репродуктивного возраста
АКУШЕРСТВО	26	Л.Ю. КАРАХАЛИС, М.Д. АНДРЕЕВА, А.Н. АХИДЖАК Влияние воспаления на уровень железа у беременных
ГИНЕКОЛОГИЯ	34	М.Р. ОРАЗОВ, В.Е. РАДЗИНСКИЙ, М.Б. ХАМОШИНА, Е.Д. ДОЛГОВ Альтернативная терапия менопаузальных расстройств: «потерянный выход» или новый вектор инноваций?
АНДРОЛОГИЯ	46	И.А. ТЮЗИКОВ, Е.А. ГРЕКОВ, А.В. СМИРНОВ Фармакологические варианты тестостерон-ресторативной терапии мужского гипогонадизма в современной клинической практике (обзор литературы)
	58	А.Ю. АРХИПОВА, Б.А. НЕЙМАРК, А.И. НЕЙМАРК, А.П. МОМОТ, С.А. ГАРАНИН Коррекция эндотелиальных нарушений у пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне стресс-индуцированной артериальной гипертензии
УРОЛОГИЯ	66	Е.А. ЯКОВЕЦ, К.А. МОНАСТЫРЕВА, И.Ю. ЧУДНОВЕЦ, В.П. ТРУТНЕВ Сравнительная оценка эффективности лечения пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, осложненным инфекцией мочевыводящих путей
РЕВМАТОЛОГИЯ	70	О.А. КАПЛУНОВ, К.О. КАПЛУНОВ Современные возможности консервативной терапии остеоартрита крупных суставов
ИММУНОЛОГИЯ		ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
	74	Клинические эффекты индукторов интерферона: как сделать правильный выбор?
	76	COVID-19: контактный коморбидный пациент, особенности цитокиновой регуляции и риск осложнений

FIRST HAND	8	VICTOR ALEKSANDROVICH DMITRIEV, Candidate of Medical Sciences, General Director, Association of Russian Pharmaceutical Manufacturers Russian pharmaceutical industry – only forward!
PHARMACOLOGY	10	E.V. SHIKH Alternative treatment technologies for menopause symptoms: history of application and development prospects
	18	E.V. SHIKH, A.A. MAKHOVA Clinical and pharmacological aspects of pharmacotherapy of iron deficiency with iron fumarate in women of reproductive age
OBSTETRICS	26	L.Yu. KARAKHALIS, M.D. ANDREEVA, A.N. AHIDZHAK Effect of inflammation on iron level in pregnant women
GYNECOLOGY	34	M.R. ORAZOV, V.E. RADZINSKY, M.B. KHAMOSHINA, E.D. DOLGOV Alternative therapy for menopausal disorders: a «loost exit» or a new vector of innovation?
ANDROLOGY	46	I.A. TYUZIKOV, E.A. GREKOV, A.V. SMIRNOV Pharmacological variants of testosterone-restorative therapy of male hypogonadism in modern clinical practice (literature review)
	58	A.Yu. ARKHIPOVA, B.A. NEYMARK, A.I. NEYMARK, A.P. MOMOT, S.A. GARANIN Correction of endothelial abnormalities in patients with erectile dysfunction developed against a background of stress-induced arterial hypertension
UROLOGY	66	E.A. YAKOVETS, K.A. MONASTYREVA, I.Yu. CHUDNOVETS, V.P. TRUTNEV Comparative evaluation of treatment effectiveness in patients with chronic recurrent cystitis complicated by urinary tract infection
RHEUMATOLOGY	70	O.A. KAPLUNOV, K.O. KAPLUNOV Modern possibilities of conservative therapy of osteoarthritis of large joints
IMMUNOLOGY		LECTURE FOR DOCTORS
	74	Clinical effects of interferon inducers: how to make the right choice?
	76	COVID-19: contact comorbid patient, features of cytokine regulation and risk of complications





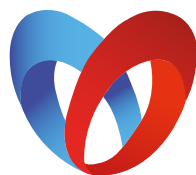
Реклама

WWW.SCARDIO.RU

# X МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

21–22 АПРЕЛЯ 2023 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ  
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



**ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ ДМИТРИЕВ,**  
КАНДИДАТ МЕДИЦИНСКИХ НАУК,  
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР АССОЦИАЦИИ  
РОССИЙСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

## Российская фармотрасль – только вперед!

**Л**юбое лихолетье и трудные периоды в истории – это не только время сложностей и проблем, но и окно возможностей для тех, кто не опускает руки. Так было, так есть и так будет. Безусловно, ковидные ограничения, а затем и санкционные сдерживания сказались и на структуре рынка, и на производственных планах фармкомпаний, и на устойчивости ассортимента и ценовой доступности лекарственных препаратов. Ковид научил нас создавать разумно достаточные запасы сырья и упаковочных материалов, обеспечивающие бесперебойную работу предприятий на 6–9 месяцев, оперативно менять поставщиков и логистические маршруты, по возможности воспроизводить востребованные в производственных процессах ингредиенты и вспомогательные вещества. Не могу сказать, что это далось легко и просто, но и драматизма ситуации мы также не отмечали. Большинство предприятий отрасли не только выполнили годовые планы, но и значительно нарастили производство таких групп препаратов, как антибиотики, противовирусные препараты, обезболивающие средства, средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и т.д. Впервые за постсоветский период поменялась парадигма: если раньше на рынок выходил зарубежный препарат, а потом отечественный фармпром его воспроизводил, то во время пандемии мы стартовали одновременно с зарубежной фармой (речь идет

о разработке противокоронавирусных вакцин) и оказались в лидерах, создав конкурентоспособный продукт, зарекомендовавший себя во многих странах мира. Сегодня главные трудности мы наблюдаем на этапе логистики. Воздушное пространство закрыто для поставок из Европы и США, да и компании этих стран не торопятся выполнять прописанные в контрактах обязательства. Наземные таможенные пункты в разы снизили пропускную способность. Если до 24 февраля 2022 г. растаможка фуры занимала от 20 до 40 минут, то сегодня это время доходит до 6 часов. Отсюда и очереди на пограничных переходах, и увеличение гарантированного времени доставки грузов с 30–35 до 90–95 дней, и, как следствие, временное исчезновение тех или иных торговых наименований лекарств с полок аптек.

Несмотря на то что лекарственные средства и изделия медицинского назначения не попали под санкции, под санкциями оказалось фактически все, что требуется для производства ГЛС, начиная от упаковки и заканчивая конкретными химическими компонентами и интермедиями. Даже лак, которым производитель обрабатывает тубы изнутри перед заполнением кремами или мазями, оказался двойного назначения. Оказывается, его применяют и в авиастроении. Поэтому ищем новых поставщиков из дружественных стран, меняем логистические пути, реализуем программы импортозамещения. Не всегда

получается сделать это быстро, тем более что любая замена требует внесения изменений в регистрационное досье. А это время и деньги, которые приходится платить за эти государственные услуги. Они, между прочим, год назад подорожали в семь раз и, несмотря на все мольбы бизнеса, отказываются дешеветь. Экономике не обманешь. Все вышеописанное ведет к росту себестоимости, которая тянет за собой цену. Из-за этого в зоне риска оказываются препараты низкого ценового сегмента из списка ЖНВЛП. Нередко, для того чтобы сохранить зарегистрированную цену, производитель работает в убыток, если у него есть возможность компенсировать потери за счет препаратов, не входящих в этот список. Но если в его линейке большинство препаратов из списка ЖНВЛП, он вынужден приостанавливать производство конкретной формы и дозы препарата, что приводит к большим финансовым потерям. Это экономическая правда жизни.

И все же работа, в том числе и научные изыскания, продолжается. Из последних прорывов можно назвать препарат Димолегин – инновационный антикоагулянт группы прямых селективных ингибиторов фактора Ха (АФС – N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(N-метилацетимидамидо)-бензамидо)-бензамид гидрохлорид, CAS 2170311-55-2). Отечественный препарат – прямой конкурент импортируемым в Россию препаратам Фрагмин (Pfizer) и Клексан (Sanofi). В 2021 г. государство потратило на закупку этих препаратов 24 млрд рублей. В конце 2022 г. Димолегин получил регистрацию в РФ, и к лету мы ждем его на рынке. Не останавливается работа по строительству и вводу в строй новых производственных мощностей. Открываются новые производства, в том числе в зонах опережающего развития, технополисах, кластерах. Новые перспективы появились и у офсетных контрактов. К московским инициативам присоединился Санкт-Петербург, и перспективы производства препаратов полного цикла (от субстанции до ГЛС) стали еще реальнее.

Развитие экспорта в нынешних условиях становится все более и более проблематичным. Причина этого – сложная политическая ситуация. Фактически приостановлен процесс присоединения России к PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) – международной организации, которая объединяет 54 зарубежных GMP-инспектората. Соответственно, на время можно забыть об экспорте в страны – члены этой структуры. Запрос документов, которые сегодня российский производитель не может получить и представить, также сужает круг рынков. Так, при перерегистрации российских препаратов, которые не только обращались на рынках Грузии и Молдовы, но и были востребованы системами здравоохранения и пациентами этих стран, местный регулятор запросил сертификаты GMP EU, которые в нынешних условиях получить не представляется возможным. Поэтому и с этих

рынков нам приходится уходить. Безусловно привлекательны с точки зрения численности населения рынки Африки и Латинской Америки, но в первом случае низкая покупательная способность населения, а в другом большой и, соответственно, дорогой логистический лаг снижают привлекательность. Как перспективный мы рассматриваем сербский рынок. И хотя сегодня население Сербии около 7 млн человек, рост онкологических заболеваний после натовских бомбардировок снарядами с низкообогащенным ураном делает российские онкологические препараты востребованными в этой Балканской стране.

В настоящее время государство в лице Минпромторга, Фонда развития промышленности, Российского экспортного центра создает и предлагает достаточно эффективные механизмы финансовой поддержки фармацевтической отрасли и многие фармкомпании успешно используют эти механизмы. Однако «многоглавость» регулятора (Минпромторг – контроль производства, Минздрав – регистрация и клинические исследования, Росздравнадзор – контроль качества, ФАС – контроль цен), о чем постоянно говорит бизнес, приводит к несогласованности действий и решений, принимаемых разными ФОИВ. С одной стороны, вышеуказанные структуры оказывают отрасли финансовую поддержку и позволяют держаться на плаву. С другой стороны, увеличение по инициативе Минздрава в декабре 2021 г. пошлин за внесение изменений в регистрационное досье, о чем говорилось выше, нивелировало всю предыдущую помощь. Это в очередной раз подтолкнуло бизнес-сообщество настаивать на концентрации регуляторных полномочий в одних руках, как это существует во всех экономически развитых странах, включая наших соседей и коллег по ЕврАзЭС. Единоначалие однозначно и точно определит главную задачу для отрасли: или это будет обеспечение российской системы здравоохранения и наших пациентов эффективными, качественными и безопасными лекарствами, или наращивание экспортного потенциала, или же создание системы с самыми низкими ценами на лекарства в мире. Каждая из этих целей достижима, но правильное было бы найти золотую середину.

А пока, несмотря на все сложности, отрасль продолжает развиваться. Свое инновационное будущее мы видим в сфере биотеха и делаем акцент именно на этом направлении. Жизнь подтолкнула нас к более тесному взаимодействию с химпромом. Совместными усилиями мы должны нарастить выпуск малотоннажной химии для фармы. Необходимо всячески стимулировать производство оборудования для фармпрома внутри страны. Стоит подумать о подготовке дорожной карты «Лекарственная независимость», где были бы учтены все составляющие: кадры, наука, производство, оборудование, сырье и регуляторика. Дорогу осилит идущий! Мы в это верим и стараемся не останавливаться.

## ТЕХНОЛОГИИ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ: ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

### Адрес для переписки:

Ших Евгения Валерьевна, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

### Ключевые слова:

климактерический синдром, гомеопатия, комплексное гомеопатическое лекарственное средство

### Для цитирования:

Ших Е.В. Технологии альтернативного лечения симптомов менопаузы: история применения и перспективы развития. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 10–16.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_10

### Резюме

Альтернативные методы лечения симптомов менопаузы используют 50–75% женщин. К перспективным методам лечения, которые нуждаются в дальнейшем изучении, относится когнитивно-поведенческая терапия. Для терапии приливов в ряде случаев используется гипноз, но данные по эффективности этого метода ограничены. При применении техник управления стрессом, релаксации, глубокого дыхания и других не выявлено отличий в группах, где применялись методики, по сравнению с плацебо и отсутствием лечения. Снижение веса способствует уменьшению числа и выраженности приливов. Акупунктура является одним из наиболее часто используемых дополнительных методов лечения приливов, но результаты до сих пор противоречивы. Гомеопатия представляет собой один из методов нетрадиционной (альтернативной, дополнительной) лекарственной терапии. Классическая гомеопатия использует принцип подобия, является строго индивидуализированным методом лечения. Примерно в середине прошлого века в Европе начали применять гомеопатические препараты в высоких разведениях, содержащие несколько компонентов, – комплексные гомеопатические средства. Ряд препаратов за рубежом и на территории РФ подтвердили свою эффективность в клинических исследованиях, они зарегистрированы в качестве безрецептурных лекарственных средств, применяются по показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Назначение осуществляется на основе анатомо-клинического диагноза в соответствии с принятыми стандартами аналогично обычным аллопатическим лекарственным средствам. К комплексным гомеопатическим препаратам, зарегистрированным в качестве лекарственного средства, относится отечественный препарат **Неоклимсал**<sup>®</sup> производства ООО «Алкой», который используется при климактерическом синдроме, сопровождающемся такими симптомами, как приливы, потливость, бессонница, перепады настроения, тревожность, раздражительность; в терапии состояний, вызванных дефицитом половых гормонов в различные возрастные периоды.

## ALTERNATIVE TREATMENT TECHNOLOGIES FOR MENOPAUSE SYMPTOMS: HISTORY OF APPLICATION AND DEVELOPMENT PROSPECTS

E.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

### For correspondence:

Evgenia V. Shikh, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

### Key words:

climacteric syndrome, homeopathy, complex homeopathic medicine

### For citation:

Shikh E.V. Alternative treatment technologies for menopause symptoms: history of application and development prospects. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; (1): 10–16.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_10



## Summary

Alternative treatments for menopausal symptoms are used by 50–75% of women. Cognitive-behavioral therapy is a promising treatment that needs further study. Hypnosis has been used in some cases for the treatment of hot flashes, but data on the effectiveness of this method are limited. When applying stress management techniques, relaxation techniques, deep breathing techniques and others, no differences were found in the groups where the techniques were used, compared with placebo and no treatment. Weight loss helps reduce the number and severity of hot flashes. Acupuncture is one of the most commonly used complementary treatments for hot flashes, but results are still inconsistent. Homeopathy is one of the methods of non-traditional (alternative, additional) drug therapy. Classical homeopathy uses the principle of similarity, is a strictly individualized method of treatment. Approximately in the middle of the last century in Europe began to use homeopathic preparations in high dilutions containing several components – complex homeopathic remedies. A number of drugs abroad and on the territory of the Russian Federation have confirmed their effectiveness in clinical trials, they are registered as over-the-counter drugs, and are used according to indications in accordance with the instructions for medical use. The appointment is made on the basis of an anatomical and clinical diagnosis in accordance with accepted standards, similar to conventional allopathic drugs. The complex homeopathic preparations registered as a medicinal product include the domestic drug Neoklimsal manufactured by Alkoy LLC, which is used for menopausal syndrome, accompanied by symptoms such as hot flashes, sweating, insomnia, mood swings, anxiety, irritability; in the treatment of conditions caused by a deficiency of sex hormones in different age periods.

## Введение

Вазомоторные симптомы, или приливы, возникающие у 80% женщин, являются наиболее распространенной жалобой во время перименопаузы [1]. Большинство женщин описывают их как тяжелые, но только примерно 20–30% обращаются за медицинской помощью [2].

В настоящее время подходы к проведению фармакотерапии в первую очередь основываются на интенсивности и частоте симптомов. Специалист в ходе обследования должен выяснить, показана ли пациентке менопаузальная гормональная терапия (МГТ) и заинтересована ли пациентка в ней. Личный выбор женщины в ряде случаев определяет тактику. Важно также выяснить, имеются ли другие симптомы менопаузы, такие как депрессия.

Альтернативные методы лечения симптомов менопаузы используют 50–75% женщин. Среди пациенток с раком молочной железы, в связи с наличием противопоказаний к применению МГТ, этот показатель существенно выше [3].

Безопасность и эффективность большинства альтернативных методов лечения точно не установлены, но отдельные исследования сообщают об их пользе. Интерпретация имеющихся данных, как правило, затруднена из-за небольшого объема и короткой продолжительности многих исследований. Поскольку плацебо уменьшает приливы почти у 50% пациенток, необходимы тщательно контролируемые рандомизированные исследования, чтобы продемонстрировать эффективность конкретных препаратов.

## Альтернативные методы

К перспективным методам лечения, которые нуждаются в дальнейшем изучении, относится *когнитивно-поведенческая терапия* (КПТ). Умеренная эффективность КПТ подтверждена при бессоннице, связанной с менопаузой [4]. В меньшей степени КПТ эффективна при приливах жара [5]. Основным ограничением КПТ является необходимость частых посещений пациентом врача. Два рандомизированных клинических ис-

следования интенсивной групповой терапии или КПТ самопомощи у женщин, выживших после рака молочной железы [6], и женщин в пери- и постменопаузе без рака молочной железы [7] продемонстрировали значительное снижение беспокойства, связанного с приливами жара, по сравнению с теми, кто не получал лечения. Однако значимого снижения частоты приливов в данных исследованиях не выявлено.

*Гипноз* в ряде случаев также используется для терапии приливов, но данные о его эффективности ограничены [8, 9]. В исследовании продемонстрировано, что через 12 недель наблюдения среднее снижение физиологически контролируемых приливов жара в день составило 6 (57%) в группе гипноза по сравнению с 1 (10%) в контрольной группе. В данном исследовании частота ответов в контрольной группе была необычно низкой. Эффект плацебо в клинических исследованиях у пациенток с приливами, как правило, составляет от 20 до 50%. Прежде чем можно будет рекомендовать гипноз к применению, необходимо стандартизировать процедуры и разработать образовательные инструменты, чтобы облегчить развитие навыков использования этого метода.

Немногочисленные исследования, посвященные применению *техник управления стрессом, релаксации, глубокого дыхания* и других, не выявили отличий в группах, где методики применялись, по сравнению с плацебо и отсутствием лечения [10].

Пилотные исследования показали, что *блокада звездчатого ганглия* может облегчить приливы. В исследовании с участием 40 женщин с умеренными и тяжелыми приливами, которым была проведена блокада (контрольная группа – ложная инъекция), показано, что общая частота приливов в последующие шесть месяцев не отличалась между группами. Однако частота умеренных и очень тяжелых симптомов была снижена в большей степени в группе, где блокада была проведена (коэффициент частоты событий 0,50, 95% доверительный интервал 0,35–0,71) [11]. В другом исследовании с участием 40 пациенток (основная группа – блокада звездчатого ганглия, контрольная группа – терапия пре-

габалином, наблюдение в течение трех месяцев) эффект получен в обеих группах, но уменьшение приливов было более выраженным при блокаде звездчатого узла [12].

Ожирение является независимым фактором риска развития приливов. *Снижение веса* может помочь уменьшить приливы, о чем свидетельствует шестимесячное исследование с участием женщин с избыточным весом и ожирением в пре- и постменопаузе, рандомизированных для интенсивного поведенческого вмешательства по снижению веса или структурированной программы санитарного просвещения [13].

*Акупунктура* является одним из наиболее часто используемых дополнительных методов лечения приливов, но результаты до сих пор противоречивы [14, 15]. В систематическом обзоре и метаанализе иглокалывание было менее эффективным, чем МГТ (три исследования), ничем не отличалось от фиктивной акупунктуры (восемь исследований), но статистически более эффективно, чем отсутствие терапии (четыре исследования) [16].

Доказательство того, что акупунктура не более эффективна, чем плацебо (фиктивная акупунктура), получено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 327 женщин в пери- или постменопаузе с умеренными или сильными приливами: показатели приливов, рассчитанные на основе частоты и тяжести, не различались между группами в конце лечения (в группе акупунктуры и в группе плацебо продемонстрировано улучшение примерно на 40%) [17]. В другом исследовании электроакупунктура оказалась столь же эффективной для снижения частоты приливов, как и габапентин, но результат не отличался от полученного в группе имитации акупунктуры [18].

### Гомеопатический метод лечения

Гомеопатия является одним из методов нетрадиционной (альтернативной, дополнительной) лекарственной терапии. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) «Об обращении лекарственных средств», «гомеопатический лекарственный препарат – лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из фармацевтической субстанции или фармацевтических субстанций в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей к гомеопатическим лекарственным препаратам или в соответствии с требованиями фармакопеи страны-производителя такого лекарственного препарата» [19].

Гомеопатические средства применяются по принципу подобия – *similia similibus curantur* («подобное излечивается подобным»), который впервые сформулировал Парацельс в XVI в., а обосновал и ввел в медицинскую практику немецкий врач Ф.С. Ганеман. Принцип подобия заключается в следующем: заболевания можно лечить малыми (субтоксическими) дозами тех веществ, которые в больших (токсических) дозах вызывают симптомы, сходные с проявлениями данного заболевания. В гомеопатии принцип подобия является универсаль-

ным. Описания гомеопатических лекарственных средств (ЛС) – *Materia Medica* – представляют собой перечисление симптомов интоксикации чувствительных лиц (гомеопатические типы, или конституции), фактически являясь показаниями к использованию этих средств. Гомеопатический метод ставит своей целью активизацию внутренних резервов организма, направленных на самоизлечение. Эта способность активируется именно низкими дозами препарата. Доза в гомеопатических ЛС в 10–100 раз ниже аллопатической.

Ганеман разработал специальную технику обработки сырья: многократное последовательное растирание с лактозой или разбавление водно-спиртовым раствором и взбалтывание, чем достигается постепенное уменьшение количества лекарственного вещества и одновременно повышение его активности. Данный процесс называется потенцированием, или динамизацией, и является отличительной стадией при изготовлении гомеопатических ЛС. Учитывая, что число молекул в 1 моле любого вещества равно  $6,022 \times 10^{23}$  (число Авогадро), за пределами 10–12 (12C) или 10–24 (24D) разведений в растворе не имеется молекул лекарственного вещества (вернее, 0,6022 молекулы на 1 литр или 6,022 молекул на 10 литров). Считается, что при определенных условиях в результате протонного транспорта (переноса протонов от молекулы лекарственного вещества к молекулам воды) дистиллированная вода может сохранять в своей структуре информацию о лекарстве («информационный след», подобно следам на песке), чем и объясняется лечебное действие гомеопатических ЛС [20].

В гомеопатии используются четыре шкалы разведения ЛС – десятичная, сотенная, тысячная и пятидесяти тысячная. Десятичные разведения (D) получают при смешивании одной части первичной лекарственной формы с девятью частями разбавителя (спирт, дистиллированная вода или лактоза); сотенные (C) – при смешивании одной части первичной лекарственной формы с 99 частями разбавителя; тысячные (M) – при смешивании одной части первичной лекарственной формы с 999 частями разбавителя; пятидесяти тысячные (LM) – при смешивании одной части первичной лекарственной формы с 49 999 частями разбавителя.

Гомеопатические ЛС в низких (десятичных) разведениях содержат активные вещества в материальных, определяемых количествах. Механизм действия гомеопатических ЛС в высоких разведениях ученые рассматривают как регуляцию информационно-энергетических систем на молекулярном уровне.

Группа исследователей из Утрехтского университета подтвердила действие закона подобия на уровне клеточных культур. Проведенные в Германии фундаментальные исследования доказали действие гомеопатических лекарственных препаратов (в том числе высоких потенций) в моделях *in vitro* и *in vivo* в различных физических системах. Изучение свойств ультрамолекулярных растворов, разработка теории биополя, описание голографических свойств биоплазмы, регистрация лазерных биополей подтверждают возможность рассматривать гомеопатиче-

ский препарат как информационно-энергетический комплекс, обладающий биологическим действием в отсутствие самого лекарства и способный к переходу с одного носителя на другой [20].

Изучением эффектов малых доз занимались выдающиеся ученые: основоположник советской фармакологии член-корреспондент РАН Н.П. Кравков, советский и российский биохимик и физиолог, молекулярный биолог академик РАМН И.П. Ашмарин.

Ганеман первым в истории медицины начал проводить клинические испытания приготовленных им препаратов на группе здоровых людей (прувинг). Только у незначительного числа добровольцев, имеющих высокую чувствительность к изучаемому веществу, появлялись болезненные проявления, которые напоминали в ослабленном виде картину интоксикации этим же препаратом в высокой дозе. Классическая гомеопатия – индивидуальный инструмент, действующий у чувствительных людей, в связи с чем формирование групп для проведения клинических исследований и создание доказательной базы не представляются возможным.

Примерно в середине прошлого века в Европе начали применять гомеопатические препараты в высоких разведениях, содержащие несколько компонентов. Эти препараты, несмотря на то, что считаются гомеопатическими, не предназначены для индивидуального применения. Они относятся к так называемым комплексным гомеопатическим средствам. Ряд препаратов за рубежом и на территории РФ подтвердили свою эффективность в клинических исследованиях, они зарегистрированы в качестве безрецептурных ЛС, применяются по показаниям в соответствии с инструкцией по медицинскому применению [21].

Назначение осуществляется на основе анатомо-клинического диагноза в соответствии с принятыми стандартами аналогично обычным аллопатическим ЛС.

К комплексным гомеопатическим препаратам, зарегистрированным в качестве ЛС, относится отечественный препарат **Неоклимсал®** производства ООО «Алкой».

#### Комплексный гомеопатический препарат Неоклимсал®

Комплексный гомеопатический препарат **Неоклимсал®**, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (ЛП-008194), рекомендован при климактерическом синдроме, сопровождающемся такими симптомами, как приливы, потливость, бессонница, перепады настроения, тревожность, раздражительность; в терапии состояний, вызванных дефицитом половых гормонов в различные возрастные периоды [22].

В состав препарата входят следующие компоненты:

- *Atropa belladonna* (*Belladonna*, белладонна) D12;
- *Cimicifuga racemosa* (*Cimicifuga*, цимицифуга рацемоза, цимицифуга) D3;
- *Lachesis mutus* (*Lachesis*, лахезис мутус, лахезис) D12;
- *Sepia officinalis* (*Sepia*, сепия официналис, сепия) D6;
- *Strychnos ignatii* (*Ignatia*, стрихнос игнатици, игнатиция) D12.

**Белладонна (*Atropa belladonna* L.)** – многолетнее высокое травянистое ядовитое растение. Произрастает в Европе, Северной Африке, Западной Азии, в горных широколиственных лесах Кавказа, Крыма, также встречается в средней части гор Закавказья, в Краснодарском крае. Для промышленного применения белладонну в настоящее время выращивают на больших плантациях в Краснодарском крае и Воронежской области.

Из белладонны получают три сорта сырья: листья (фармакопейное сырье), резаную траву (применяется при галеновом производстве) и корни (применяются при галеновом производстве, иногда для добывания атропина).

Основные фармакологически активные вещества – алкалоиды атропин и гиосциамин – содержатся в корнях (4%), листьях (0,14–1,2%), стеблях (0,2–0,65%), цветках (0,24–0,6%), зрелых плодах (0,7%). В листьях белладонны содержатся скополамин (гиосцин), апоатропин, белладонин, летучие основания: N-метилпирролин, N-метилпирролидин, пиридин, а также флавоноиды, оксикумарины. В корнях выявлен алкалоид кускигрин. Большие дозы атропина могут вызывать двигательное и психическое возбуждение, оказывая влияние на кору головного мозга [23].

В гомеопатической медицине белладонна используется в качестве средства при острых, внезапно и бурно развивающихся болезнях с приливом крови. Особенно показана пациентам с повышенной эмоциональностью, сверхчувствительностью ко всем факторам окружающей среды, с быстрой, но непродолжительной, хотя глубокой и сильной, реакцией. Это растение эффективно при симптомах, которые начинаются внезапно, имеют яркую выраженность и затем столь же быстро исчезают. Среди наиболее ранних и характерных симптомов, при которых эффективна белладонна, выделяют жар и гиперемию. К второстепенным симптомам относятся выраженная гиперчувствительность, состояние гиперестезии, повышенная раздражимость. В гомеопатии белладонна применяется в качестве лекарства первой помощи, так как реакция на препарат возникает исключительно быстро [24].

**Цимицифуга (*Cimicifuga racemosa*, кистевидный клопогон)** – вечнозеленое многолетнее растение, достигающее высоты более полутора метров. Произрастает в Сибири и на Дальнем Востоке. Цимицифуга имеет разнообразный состав активных компонентов: флавоноиды, алкалоиды, камедь, сахароза, каротин, магний, кальций, железо, эфирные масла, органические кислоты. В гомеопатии *Actaea racemosa* с 1852 г. начал применять известный немецкий гомеопат Антоин Петроз. В своих трудах он описывает лекарственное растение как эффективное средство для лечения женских болезней и нарушений менструального цикла. Наиболее широко используется в гомеопатии при лечении климактерического синдрома: для купирования патологических проявлений со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, а также с целью нормализации гор-

монального фона в период перименопаузы. Оказывает воздействие на систему «гипоталамус – гипофиз – яичники», что приводит к уменьшению выделения гонадотропин-рилизинг-гормона и последующему снижению секреции лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза. Снижение выброса гонадотропинов способствует устранению психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений, возникающих в пременопаузический и климактерический периоды и обусловленных резким снижением продукции эстрогенов с одновременным увеличением секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Широко применяется в виде фитопрепаратов и гомеопатических препаратов при вегетососудистых нарушениях в период менопаузы, пре- и постменопаузы (приливы, повышенная потливость, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, изменения настроения, апатия и др.) [23, 24].

**Лахезис (*Lachesis mutus*)** – яд гремучей змеи Лахезис Мутус, которая встречается в Южной Америке, но основная среда обитания – Бразилия. Яд обладает выраженной протеолитическим и антикоагулянтным действием, нейротоксичной активностью. Результатом является стимуляция блуждающего нерва [25].

Гомеопатическое средство лахезис – разведение яда змеи в различных соотношениях – является быстродействующим.

Основные показания для применения лахезиса в гомеопатии – неврозы, головные боли, циркуляторные расстройства. Лахезис является одним из наиболее часто применяемых гомеопатических средств при климаксе [24].

**Сепия (*Sepia officinalis*)** – один из широко распространенных в классической гомеопатии препаратов, который изготавливается на основе содержимого чернильного мешка каракатицы аптечной – головоногого моллюска из семейства Sepiidae. Сепия наиболее часто применяется в период гормональной перестройки организма женщины. Рекомендуются использовать при аменорее/дисменорее; алопеции, вызванной недостатком эстрогенов; повышенной потливости; при психоэмоциональных нарушениях (чувстве страха, депрессии, тревожности, плаксивости, раздражительности, эмоциональном выгорании) [26].

**Игнация (*Strychnos ignatii, чилибуха*)** – вечнозеленый ядовитый вьющийся кустарник, произрастающий на Филиппинах. Плод представляет собой ягоду, покрытую коркой, приблизительно 10 см в диаметре. Бобы растения содержат алкалоиды стрихнин и бруцин. Стрихнин – нейротоксин, который действует как антагонист рецепторов глицина и ацетилхолина. Бруцин по действию аналогичен стрихнину, но менее токсичен [27].

В гомеопатии применяется у женщин, которые не контролируют свои эмоции, при перевозбуждении; давящих, пульсирующих головных болях, головных болях напряжения; бессоннице, вегетососудистых нарушениях, дисменорее, аменорее [26, 28].

Препарат **Неоклимсал®** продемонстрировал эффективность в клинических исследованиях, проведенных на базе отделения гинекологической эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. В качестве ЛС применяется на территории России с 2004 г. в лекарственной форме гранулы гомеопатические. В 2022 г. получено регистрационное свидетельство на новую лекарственную форму – таблетки подъязычные гомеопатические (номер регистрационного удостоверения ЛП 008194) [29].

### Закключение

Все существующие на сегодняшний день альтернативные методы лечения проявлений климактерического синдрома по своей эффективности уступают МГТ. Однако в реальной клинической практике этот способ лечения бывает противопоказан или отвергается по причине возможного увеличения массы тела, роста онкологических рисков, вероятности сосудистых осложнений и др. В связи с этим альтернативные методы лечения продолжают оставаться актуальными, несмотря на противоречивую доказательную базу эффективности.

Применение многокомпонентных препаратов с низким содержанием активных веществ, в том числе комплексных гомеопатических препаратов в низких (десятичных) разведениях, позволяет избежать неблагоприятных эффектов, а также обеспечивает возможность длительной терапии в разных возрастных группах пациентов, в том числе в наиболее уязвимой с точки зрения безопасности старшей возрастной группе [30].

Назначение гомеопатических ЛС представляет собой метод, ориентированный на резервы самого организма. Все компоненты, входящие в состав комплексного гомеопатического препарата **Неоклимсал®**, зарегистрированы в качестве монопрепаратов. Ингредиенты препарата **Неоклимсал®**: Атропа белладонна (белладонна), Цимицифуга рацемоза (цимицифуга), Лахезис мутус (лахезис), Сепия официналис (сепия), Стрихнос игнация (игнация) – являются гомеопатическими компонентами, которые исторически наиболее часто применяются для лечения климактерического синдрома. Соединения содержатся в препарате в низких (десятичных) разведениях, для которых доступно количественное определение. Назначение ЛС **Неоклимсал®** осуществляется на основе анатомо-клинического диагноза в соответствии с принятыми стандартами аналогично обычным аллопатическим ЛС в соответствии с инструкцией по медицинскому применению при климактерическом синдроме, сопровождающемся такими симптомами, как приливы, потливость, бессонница, перепады настроения, тревожность, раздражительность; в терапии состояний, вызванных дефицитом половых гормонов в различные возрастные периоды.

В настоящее время в той или иной степени метод гомеопатии разрешен более чем в 30 странах мира. В Индии гомеопатическую систему лечения применяют около 50% врачей, в Англии – 45%, во Франции – 32%, в Германии – 25%. В институтах многих стран есть кафе-



# НЕОКЛИМСАЛ®

ГОРМОНЫ В ГАРМОНИИ!



• • • • • **5**  
КОМПОНЕНТОВ  
УСТРАНЯЮТ  
ВСЕ СИМПТОМЫ  
МЕНОПАУЗЫ

## Показания

Климактерический синдром, сопровождающийся такими симптомами, как:

- Приливы
- Потливость
- Бессоница
- Перепады настроения
- Тревожность
- Раздражительность

Курс приёма

1 месяц

В терапии состояний, вызванных дефицитом половых гормонов в различные возрастные периоды.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

дры гомеопатии, существуют гомеопатические госпитали, поликлиники. Издается более 70 специализированных журналов. В Англии, Франции, Германии, Индии имеются гомеопатические фармакопеи, в стадии разработки – Европейская гомеопатическая фармакопея [31].

В России гомеопатия является методом лечения, разрешенным к медицинскому применению. В Государственный реестр включены монокомпонентные и комплексные гомеопатические ЛС, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации.

## Литература

1. Thurston R.C., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2011; 38 (3): 489–501.
2. Randolph J.F. Jr., Sowers M., Bondarenko I. et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (11): 6106–6012.
3. Santen R.J., Loprinzi C.L., Casper R.F. Menopausal hot flashes. *UpToDate.* 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes>.
4. McCurry S.M., Guthrie K.A., Morin C.M. et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176 (7): 913–920.
5. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2015; 22 (11): 1155–1172.
6. Mann E., Smith M., Hellier J., Hunter M.S. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): trial protocol. *BMC Cancer.* 2011; 11: 44.
7. Ayers B., Smith M., Hellier J. et al. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause.* 2012; 19 (7): 749–759.
8. Elkins G., Marcus J., Stearns V. et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (31): 5022–5026.
9. Elkins G.R., Fisher W.I., Johnson A.K. et al. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2013; 20 (3): 291–298.
10. Saensak S., Vutyavanich T., Somboonporn W., Srisuranont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 7: CD008582.
11. Walega D.R., Rubin L.H., Banuvar S. et al. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause.* 2014; 21 (8): 807–814.
12. Othman A.H., Zaky A.H. Management of hot flashes in breast cancer survivors: comparison between stellate ganglion block and pregabalin. *Pain Med.* 2014; 15 (3): 410–417.
13. Huang A.J., Subak L.L., Wing R. et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (13): 1161–1167.
14. Cho S.H., Whang W.W. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause.* 2009; 16 (5): 1065–1073.
15. Lee M.S., Kim K.H., Choi S.M., Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115 (3): 497–503.
16. Dodin S., Blanchet C., Marc I. et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 7: CD007410.
17. Ee C., Xue C., Chondros P. et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164 (3): 146–154.
18. Mao J.J., Bowman M.A., Xie S.X. et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (31): 3615–3620.
19. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) «Об обращении лекарственных средств».
20. Галкина И.В. Основы химии биологически активных веществ: Учебное пособие для вузов. Казань: Казанский государственный университет, 2009. 152 с.
21. Эпштейн О.И. В чем секрет лекарственных препаратов в высоких разведениях. *Фармацевтический вестник.* 2018. Доступно по: <https://pharmvestnik.ru/content/interviews/v-chem-sekret-lekarstvennykh-preparatov-v-vysokix-razvedenijax.html>.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Неоклимсал» производства ООО «Алкой», Россия (ЛП-008194).
23. Растительные ресурсы России: дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Под ред. А.Л. Буданцева. Т. 5. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2013. 312 с.
24. Кент Дж.Т. Лекции по гомеопатической Materia Medica. Новосибирск: Книжица, 2009.
25. Allf B.C., Durst P.A., Pfennig D.W. Behavioral plasticity and the origins of novelty: the evolution of the rattlesnake rattle. *Am. Nat.* 2016; 188 (4): 475–483.
26. Моррисон Р. Настольный справочник ключевых и подтверждающих симптомов. М.: Гомеопатическая медицина, 2016. 536 с.
27. Datta De B., Bisset N.G. Alkaloids of *Strychnos ignatii*. *Planta Med.* 1990; 56 (1): 133.
28. Берике В. *Materia Medica* гомеопатических препаратов. М.: Гомеопатическая медицина, 2000. 346 с.
29. Отчет о клиническом применении комплексного гомеопатического средства «Климсал» при климактерическом синдроме. ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН», 2004. 26 с.
30. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Бакотина А.В., Васильев М.М. Место биорегуляционных препаратов в алгоритме лечения постковидного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (4): 40–46.
31. Жилин Р.А. Фармацевтическая технология: учебное пособие для обучающихся по специальности «36.05.01 Ветеринария». Уссурийск: ФГБОУ ВО Приморская ГСХА, 2019. 106 с.

# IX Межведомственная научно-практическая конференция



## «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

25-26 мая 2023 г.

г. Москва,  
ул. Новый Арбат, д.36

*Документация по данному учебному мероприятию  
будет представлена в Комиссию по оценке учебных  
мероприятий и материалов для НМО.*

**Регистрация на сайте [www.expodata.info](http://www.expodata.info)  
обязательна!**



Оргкомитет конференции:  
ООО «Экспо пресс», 129515, Москва,  
ул. Ак. Королева, 13, оф. 806  
Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;  
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; [www.expodata.info](http://www.expodata.info)





## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ЖЕЛЕЗА ФУМАРАТОМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Е.В. Ших, А.А. Махова  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

### Адрес для переписки:

Ших Евгения Валерьевна, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

### Ключевые слова:

дефицит железа, Ферретаб, фолаты, фолиевая кислота, гемопоэз, рациональная фармакотерапия

### Для цитирования:

Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические аспекты фармакотерапии железодефицитных состояний железа фумаратом у женщин репродуктивного возраста. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 18–24. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_18

### Резюме

Дефицит железа является самым распространенным дефицитом питательных веществ в мире и наиболее часто встречающимся дефицитом микроэлементов у женщин. Дополнительный прием железа и фолиевой кислоты рекомендуется в качестве меры сохранения популяционного здоровья для менструирующих и беременных женщин, снижения риска железодефицита и железодефицитной анемии (ЖДА), дефектов развития нервной системы и неблагоприятных исходов беременности. Внимание медицинского сообщества направлено на стратегии, которые будут повышать эффективность и безопасность фармакотерапии дефицита железа, в том числе на использование рациональных комбинаций железа и фолатов. Известный факт более высокой биодоступности  $Fe^{2+}$  объясняется особенностями кислотно-основного баланса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В составе лекарственных препаратов, применяемых для лечения дефицита железа и ЖДА, наиболее часто используются два соединения: железа сульфат и железа фумарат. Сравнительное изучение всасывания железа при применении фумарата железа и сульфата железа у младенцев, детей младшего возраста и матерей показало сопоставимую биодоступность этих соединений. Благодаря особенностям всасывания  $FeSO_4$  железо быстро поступает в кровь, временно насыщает трансферрин и формирует пул железа, не связанного с трансферрином (NTBI), – высокореактивного железа, что способствует усилению окислительного стресса, повышению частоты и усилению выраженности нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Фумарат железа реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ. В многочисленных клинических исследованиях форма двухвалентного железа в виде фумарата в комбинации с фолиевой кислотой показала надлежащий гематологический ответ по восполнению/поддержанию запасов железа (нормализация или сохранение уровней ферритина) и хорошую переносимость у всех групп пациентов, включая детей и беременных женщин. Ферретаб® комп. содержит железа фумарат в капсуле в виде микрогранул медленного высвобождения, что минимизирует раздражающее действие препарата на слизистую ЖКТ, уменьшает диспепсические и другие нежелательные явления.

## CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY OF IRON DEFICIENCY WITH IRON FUMARATE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

E.V. Shikh, A.A. Makhova  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

### For correspondence:

Evgenia V. Shikh, shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

### Key words:

iron deficiency, Ferretab, folates, folic acid, hematopoiesis, rational pharmacotherapy

### For citation:

Shikh E.V., Makhova A.A. Clinical and pharmacological aspects of pharmacotherapy of iron deficiency with iron fumarate in women of reproductive age. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; (1): 18–24. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_18



## Summary

Iron deficiency is the most common nutritional deficiency in the world and the most common micronutrient deficiency in women. Iron and folic acid supplementation is recommended as a population health measure for menstruating and pregnant women, reducing the risk of iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA), neurodevelopmental defects, and adverse pregnancy outcomes. The attention of the medical community is focused on strategies that will improve the efficacy and safety of iron deficiency pharmacotherapy, including the use of rational combinations of iron and folate. The well-known fact of a higher bioavailability of  $Fe^{2+}$  is explained by the peculiarities of the acid-base balance in the gastrointestinal tract. The two compounds most commonly used in the formulations for the treatment of iron deficiency and IDA are ferrous sulfate and ferrous fumarate. A comparative study of iron absorption with the use of ferrous fumarate and ferrous sulfate in infants, young children and mothers showed comparable bioavailability of these compounds. Due to the peculiarities of  $FeSO_4$  absorption, iron quickly enters the bloodstream, temporarily saturates transferrin and forms a pool of non-transferrin bound iron (NTBI), a highly reactive iron, which contributes to increased oxidative stress, an increase in the frequency and severity of adverse events from the gastrointestinal tract. Ferrous fumarate rarely causes adverse reactions from the gastrointestinal tract. In numerous clinical studies, the fumarate form of ferrous iron in combination with folic acid has shown an adequate hematological response to replenish/maintain iron stores (normalization or maintenance of ferritin levels) and is well tolerated in all patient groups, including children and pregnant women. Ferretab® comp. contains ferrous fumarate in a capsule in the form of slow-release microgranules, which minimizes the irritating effect of the drug on the gastrointestinal mucosa, reduces dyspeptic and other undesirable effects.

## Дополнительный прием железа и фолиевой кислоты как мера сохранения популяционного здоровья для менструирующих и беременных женщин

Дефицит железа является ведущей причиной анемии во всем мире. Установлено, что железодефицитная анемия (ЖДА) затрагивает 30% населения земного шара и 19,2% беременных женщин во всем мире [1].

Считается, что нормальная одноплодная беременность, доношенная до срока, забирает 500–800 мг железа из организма матери [2]. Потребность в абсорбированном железе увеличивается с 0,8 мг/сут на ранних сроках до 7,5 мг/сут на поздних сроках беременности, при этом средняя потребность в течение всего периода беременности составляет 4,4 мг/сут [3]. В исследовании здоровых беременных женщин, проведенном в Дании, уровень гемоглобина у участниц, получавших добавки с 66 мг элементарного железа в день, был постоянно выше, чем у женщин, получавших плацебо. Различия были небольшими в первом триместре (Hb выше на 0,1 мг/дл) и постепенно увеличивались во втором (Hb выше на 0,1–0,4 мг/дл) и третьем триместрах (Hb выше на 0,3–0,9 мг/дл), а также в послеродовом периоде (Hb выше на 1 мг/дл) [4]. Относительно небольшая разница в первом триместре, вероятно, отражает высокую частоту дефицита или предельных запасов железа в обеих группах, а неуклонно увеличивающийся разрыв – растущие потребности в железе во время беременности, которые не удовлетворяются в группе плацебо [3].

Согласно данным обзора, в котором проанализирована обеспеченность железом женщин в пременопаузе, только 20% обследованных имели предполагаемые запасы железа > 500 мг и потенциально могли бы во время беременности обойтись без приема железа [5]. При установлении порогового значения ферритина в сыворотке на уровне 20–30 мкг/л для обозначения железодефицита или минимальных запасов железа [6, 7] не менее чем у 25% женщин в возрасте 15–39 лет, участвовавших

в Третьем национальном обследовании питания и здоровья в США (NHANES) [8], был диагностирован дефицит железа. Сходные результаты получены и в России [9].

У женщин, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты, которые не принимают дополнительные препараты железа, у лиц с мальабсорбцией железа риск нутритивного дефицита значительно повышается [10, 11]. Следует также учитывать гинекологический анамнез и индивидуальные характеристики менструального цикла, в том числе гинекологические заболевания, способствующие обильным менструациям, так как менструальная кровопотеря варьирует и потери железа могут составлять от 25 до 50 мг за цикл [6].

Дефицит фолиевой кислоты часто встречается у женщин детородного возраста, а также у беременных. Распространенность дефицита фолатов составляет 40–80%. По результатам девяти исследований, проведенных НИИ питания в 2015–2017 гг. с участием взрослых лиц трудоспособного возраста, проживающих в Москве, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге, Самаре, Архангельске, Рязани, Казани, Покровске (Якутия), в сельских поселениях Ямало-Ненецкого автономного округа, сниженный уровень фолатов был обнаружен у студенческой молодежи – потенциальных родителей, следовательно, при отсутствии прегравидарной подготовки у их будущих детей будет повышен риск возникновения дефекта нервной трубки [12].

Основными причинами сочетанных нутритивных дефицитов являются хроническое истощение запасов железа во время менструального цикла и недостаточное сопутствующее поступление с пищей железа и фолатов. В этой связи дополнительный прием железа и фолиевой кислоты рекомендуется в качестве меры сохранения популяционного здоровья для менструирующих и беременных женщин, снижения риска железодефицита и ЖДА [2, 4], дефектов развития нервной системы и неблагоприятных исходов беременности [2, 13].

Выделяют три стадии дефицита железа: прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа (также называемый железodefицитным эритропозом) и ЖДА – истощение запасов железа в первую очередь в печени и мышечных клетках. На первой стадии пациенты обычно не имеют симптомов, но устойчивое истощение запасов железа приводит ко второй стадии дефицита железа – железodefицитному эритропозу, при котором дефицит железа прогрессирует и начинает влиять на эритропоз. Несмотря на повышенный уровень трансферрина, уровень сывороточного железа снижается вместе с насыщением трансферрина. Нарушение эритропоза появляется при снижении содержания железа в сыворотке крови до уровня менее 50,3 мкг/дл и насыщении трансферрина менее 16%. Уровень гемоглобина остается в пределах нормы до развития стадии ЖДА. Запасы железа истощаются до такой степени, что организм не может поддерживать выработку гемоглобина и генерировать достаточное количество эритроцитов. Дефицит железа нарушает синтез эритроцитов и выработку гемоглобина, что клинически проявляется анемией [2, 4].

В большинстве случаев во время прелатентной фазы дефицита железа диета, богатая гемовым железом, или саплементация биологически активными добавками может способствовать разрешению ситуации.

Результаты метаанализа показали, что ежедневный прием железа на уровне пищевой суточной потребности в составе витаминно-минерального комплекса в пренатальный период снижает риск анемии у матери и низкой массы тела плода при рождении [2, 4]. Основываясь на этих данных, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, чтобы все беременные женщины получали дополнительно 30–60 мг элементарного железа ежедневно на протяжении всей беременности [14].

Однако пациенткам с латентным дефицитом железа и ЖДА требуются лекарственные средства, содержащие железо, для пополнения запасов, восстановления нормального кроветворения, лечения анемии.

#### Клинико-фармакологические особенности двухвалентных соединений железа, наиболее часто используемых в медицинской практике

Известный факт более высокой биодоступности  $Fe^{2+}$  объясняется особенностями кислотно-основного баланса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). С пищей железо поступает в организм в виде ферро- ( $Fe^{2+}$ ) и преимущественно ферри-ионов ( $Fe^{3+}$ ), причем и ферро-, и ферри-ионы растворимы в кислой среде желудка. При поступлении желудочного содержимого в кишечник pH пищевого комка повышается и, в отличие от  $Fe^{2+}$ , трехвалентный ферри-ион образует нерастворимые соли, что приводит к снижению биодоступности. Сравнительный анализ соединений  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  показал, что соли ферри-иона обладают лучшей

растворимостью и большим содержанием элементарного железа. Вместе с тем ферри-ион имеет большее отношение заряд/радиус иона, чем ферро-ион, что обуславливает значительную степень гидролиза солей железа (III), при котором происходит образование малорастворимого гидроксида  $Fe(OH)_3$  в желудке, где имеется свободная хлористоводородная кислота, равновесие реакции по принципу Ле-Шателье сдвинуто влево и ферри-ион находится в ионном виде в растворе. При переходе в кишечник pH среды повышается и ферри-ион необратимо выпадает в осадок в виде гидроксида. Описанные свойства ферри-иона сделали проблематичным использование солей трехвалентного железа в качестве перорального лекарственного средства. Для ферро-иона подобная реакция также имеет место, но ее влияние лишь незначительно снижает концентрацию введенных солей двухвалентного железа в кишечнике [15].

В составе лекарственных препаратов, применяемых для лечения дефицита железа и ЖДА, наиболее часто используются два соединения: железа сульфат и железа фумарат [16].

#### Сравнительная биодоступность сульфата и фумарата железа

Проведено сравнительное изучение всасывания железа при применении фумарата железа и сульфата железа у младенцев, детей младшего возраста и матерей [17].

Младенцы (6–24 месяца), дети младшего возраста (2–5 лет) и взрослые женщины, не страдавшие анемией, были случайным образом распределены в группы исследования, которые получали 4 мг (женщины), 2,5 мг (младенцы и дети младшего возраста) в пересчете на чистое железо в виде фумарата или сульфата железа в подслащенном напитке на основе очищенной кукурузной муки и сухого молока.

Образцы крови для определения уровня Hb, сывороточного ферритина и изотопного состава железа отбирали непосредственно до и через 14 дней после приема. Всасывание железа рассчитывали по включению изотопов в эритроциты через 14 дней.

Внутри каждой из исследованных групп не было обнаружено существенных различий ( $p > 0,05$ ) в абсорбции железа между фумаратом и сульфатом. В среднем всасывание железа из фумарата составило 17,5%, из сульфата – 20,5% у женщин (относительная биодоступность RBV = 86); соответственно 7,0 и 7,2% у младенцев (RBV = 97), 6,3 и 5,9% у детей раннего возраста (RBV = 106). Исследователи сделали вывод, что у обследованных неанемичных групп населения всасывание железа из фумарата и сульфата является сопоставимым. Аналогичное исследование у здоровых женщин ( $n = 20$ , возраст 20–30 лет) подтвердило полученные результаты: абсорбция железа из фумарата и сульфата составила 3 и 3,1% соответственно ( $p = 0,085$ ) [17].

**Ферретаб® комп. содержит железа фумарат в капсуле в виде микрогранул медленного высвобождения. Благодаря такой лекарственной форме абсорбция железа происходит в месте физиологического всасывания – в двенадцатиперстной и тощей кишке, что снижает раздражающее действие препарата на слизистую ЖКТ, уменьшает диспепсические и другие нежелательные явления**

Вопросы безопасности фармакотерапии сульфатом и фумаратом железа

*Сульфат железа* – хорошо изученная пероральная соль железа, которая впервые была применена в 1832 г. французским врачом Пьером Бло для лечения ЖДА и используется по настоящее время.

Благодаря особенностям всасывания  $\text{FeSO}_4$  железо быстро поступает в кровь, временно насыщает трансферрин и формирует пул железа, не связанного с трансферрином (NTBI), – высокорективное железо. Это способствует усилению окислительного стресса, потенциально возможному повреждению ДНК, белков и липидов [16], а также повышению частоты и усилению выраженности нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Запор, диарея, тошнота существенно снижают приверженность пациентов к лечению [1].

Опубликованы результаты более чем 250 клинических исследований, которые сообщают о побочных эффектах приема препаратов сульфата железа. В то же время на рынке представлены более безопасные соединения, одним из которых является фумарат железа. Экспериментальные доклинические исследования токсичности продемонстрировали, что LD50 (половина величины минимальной смертельной дозы) при пероральном введении белым мышам составила для сульфата железа 230 мг железа на 1 кг массы тела, для фумарата железа – 630 мг/кг [18].

*Фумарат железа* при приеме внутрь обладает высокой абсорбцией и биодоступностью. Всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки.  $C_{\text{max}}$  достигается через четыре часа. Связывание с белками составляет 90% и более (преимущественно с гемоглобином).

Фумарат железа имеет ряд преимуществ перед другими препаратами на основе различных солей железа (II): он малорастворим в воде, однако хорошо растворяется в разбавленных растворах кислот (желудочном соке), поэтому после растворения непосредственно в желудке обладает высокой биодоступностью; стабилен, не имеет характерного железного привкуса, не связывается с белками в верхних отделах ЖКТ [19].

Вопросы безопасности применения железа фумарата

Метаанализ с использованием данных 11 исследований по нежелательным эффектам фармакотерапии подтвердил, что железа фумарат в комбинации с фолиевой кислотой крайне редко вызывал нежелательные реакции со стороны ЖКТ у беременных женщин. Из общего количества обследованных ( $n = 473$ ) только у 16 (3,38%) зарегистрированы побочные эффекты со стороны ЖКТ: тошнота – у 6 (1,2%) пациенток, однократная рвота – у 4 (0,84%), диарея – у 2 (0,42%), запоры – у 4 (0,84%). Зарегистрированные побочные эффекты не потребовали отмены препарата и не привели к прекращению фармакотерапии. Из включенных в исследование 473 пациенток 242 женщины ранее уже использовали препараты на основе сульфата железа, при приеме которых была выявлена следующая частота побочных эффектов: запоры – у 39 (16%), постоянная тошнота – у 102 (41,2%), из них у 73 (30,1%) отмечалась рвота. В ряде случаев потребовалась замена препарата [18].

Оценка безопасности была проведена при четырехнедельном применении фумарата железа в дозе 600 мг/сут в отдельности или в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 1 мг/сут при лечении ЖДА у женщин в раннем послеродовом периоде. В ходе исследования не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений [20].

Хорошая переносимость приема препарата, содержащего железа фумарат в комбинации с фолиевой кислотой, в дозировке одна или две капсулы в сутки для профилактики и лечения железодефицитных состояний у женщин во втором триместре беременности подтверждена в отечественном исследовании: диспепсических явлений и нарушений функции кишечника выявлено не было. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления [21].

**Железо в комбинации с фолиевой кислотой как способ снижения повреждающего действия окислительного стресса при фармакотерапии препаратами железа**

Появляется все больше экспериментальных исследований на культурах клеток и животных моделях, посвященных изучению прооксидантных свойств железа. Как двухвалентное, так и трехвалентное же-

лезо может усиливать окисление липидов, измеряемое уровнем малонового диальдегида, реактивными веществами тиобарбитуровой кислоты (ТВАРС) или конъюгированными диенами в модельных системах липосом. Окисление липидов, вызванное железом, зависит от дозы и варьирует среди различных соединений железа [22, 23]. Связь между приемом препаратов железа и перекисным окислением липидов (ПОЛ) у человека активно изучается. Полученные данные противоречивы. В исследовании с применением дозы железа 45 мг Fe<sup>2+</sup> не было выявлено значительного увеличения ПОЛ, измеренного по концентрации изопростана в плазме. В другом исследовании с применением дозы железа 100 мг Fe<sup>2+</sup> ПОЛ, измеренное с помощью ТВАРС, увеличивалось значительно [24, 25]. Совокупность исследований подтверждает гипотезу о том, что дозы железа более 60 мг в день для взрослых людей могут индуцировать ПОЛ в исследованиях *in vitro*. Суточные дозы железа ≤ 60 мг в день, наоборот, уменьшают окислительный стресс, вызванный железом дефицитом [26].

Беременность является состоянием, проявляющим повышенную восприимчивость к окислительному стрессу, и железо играет центральную роль в образовании реактивных форм кислорода. Поэтому задача врача – составить оптимальную терапию дефицита железа с использованием дозировок и/или комбинаций компонентов, которые будут эффективно и безопасно восполнять уровень железа, не усиливая окислительный стресс и нежелательные явления, связанные с воздействием реактивного железа.

Окислительный стресс, катализируемый железом, приводит к повреждению печени при длительном курсовом применении препаратов железа. Применение в комбинации с железом фолиевой кислоты способствует оптимизации деятельности антиоксидантной системы. Протективный эффект фолиевой кислоты ассоциирован с ее способностью регулировать транскрипцию генов, связанных с окислительным стрессом печени, активностью 5'-ампактивированной протеинкиназы (АМПК), влиянием на активность переносчиков ионов двухвалентного железа (DMT1) и ZRT/IRT-подобный белок [27, 28].

### Эффективность применения железа fumarата с фолиевой кислотой

В многочисленных клинических исследованиях форма двухвалентного железа в виде fumarата в комбинации с фолиевой кислотой показала надлежащий гематологический ответ по восполнению/поддержанию запасов железа (нормализация или сохранение уровней ферритина).

Н.М. Подзолкова и соавт. (2005) оценили эффективность препарата железа fumarата с фолиевой кислотой для лечения ЖДА у беременных женщин (n = 20, возраст 25–37 лет, третий триместр беременности). Лекарственный препарат принимали утром натощак

по одной или две капсулы в сутки при ЖДА легкой и средней/тяжелой степени тяжести соответственно. Длительность лечения составила три недели. Жалобы и симптомокомплекс анемического и сидеропенического синдромов оценивали непосредственно до и через две недели после начала терапии. Также до и через две и три недели терапии у пациенток оценивали динамику показателей клинического и биохимического анализов крови [29]. Авторы продемонстрировали, что двухнедельная терапия препаратом способствовала существенному улучшению самочувствия женщин (по данным опроса), а также снижению клинических проявлений анемического и сидеропенического синдромов.

В систематический обзор и метаанализ данных клинических исследований эффективности применения fumarата железа для профилактики и терапии ЖДА у беременных женщин включены данные 11 исследований, опубликованных в период с 2003 по 2011 г. (n = 943, средний возраст 30 ± 5 лет). В десяти из 11 исследований пациентки принимали лекарственный препарат, в состав которого входили fumarат железа и фолиевая кислота. В исследуемую группу были включены 473 пациентки, которые принимали fumarат железа (средняя доза элементарного железа составила 58 ± 21 мг/сут) в течение 41 ± 25 дней, в контрольную группу – 470 пациенток, не получавших лечения. Результаты метаанализа показали, что терапия исследуемым лекарственным средством приводила к статистически значимому снижению риска развития ЖДА, микроцитоза на 71 и 68% соответственно, а также снижению риска уменьшения уровня Hb (< 110 г/л), ферритина (< 20 мкг/л) и сывороточного железа (< 20 мкмоль/л) на 62, 63 и 71,5% соответственно (p < 0,05 в каждом случае при сравнении с показателями у пациентов контрольной группы). Авторы также отметили, что снижение частоты встречаемости ЖДА достигалось при длительности лечения не менее 21 суток, при условии, что курсовая кумулятивная доза железа составляла 1900 ± 650 мг. Минимальная длительность терапии, необходимая для повышения уровня ферритина > 20 мкг/л, составила 23 суток, сывороточного железа > 20 мкмоль/л – 27 суток, Hb > 110 г/л – 10 суток, а для подавления микроцитоза – 12 суток [18].

И.В. Бахарева и соавт. (2019) изучили эффективность использования препарата железа fumarата с фолиевой кислотой для профилактики и лечения железодефицитных состояний у женщин во втором триместре беременности (n = 90, средний возраст 28,8 ± 4,6 года). В зависимости от уровня Hb и сывороточного ферритина участниц исследования распределили в три группы: в первую группу включили 30 беременных с нормальными гематологическими и феррокинетическими показателями, во вторую группу – 30 беременных с латентным дефицитом железа (уровень Hb < 110 г/л, сывороточного ферритина < 30 мкг/л), в третью груп-



пу – 30 беременных с ЖДА (уровень Нб < 110 г/л, железа < 12,5 мкмоль/л, сывороточного ферритина < 20 мкг/л). Женщины из первой и второй групп принимали по одной капсуле лекарственного препарата в сутки, женщины из третьей группы – по две капсулы в сутки. Непосредственно до лечения и через два месяца терапии оценивали клинические и биохимические показатели крови. Затем женщины из всех групп продолжили прием препарата по одной капсуле в сутки до разрешения беременности. У здоровых женщин из первой группы на фоне приема исследуемого препарата отмечали сохранение нормальных значений гематологических и феррокинетических показателей, что, по мнению авторов, свидетельствует о высокой эффективности препарата в профилактике развития анемии. В ходе обследования у беременных женщин второй группы были выявлены признаки латентного дефицита железа, который проявлялся снижением уровня сывороточного ферритина на фоне нормальных значений основных гематологических показателей. Терапия препаратом железа фумарата с фолиевой кислотой приводила к значительному повышению гематологических показателей на фоне сохранения значений феррокинетических параметров. На фоне терапии препаратом железа фумарата с фолиевой кислотой у женщин с ЖДА зарегистрировали статистически значимое повышение основных гематологических и феррокинетических показателей ( $p < 0,05$ ) в каждом случае при сравнении с данными до лечения [21].

### Сравнительная эффективность перорального приема препарата железа фумарата с фолиевой кислотой и инъекционных лекарственных средств

Проведено сравнительное изучение эффективности и безопасности применения инъекционного низкомолекулярного декстрана железа и перорального фумарата железа для лечения ЖДА у беременных женщин ( $n = 66$ ). Пациенток рандомизировали на две группы: женщинам из первой группы ( $n = 33$ , средний возраст  $27,33 \pm 6,82$  года) однократно внутривенно инфузионно вводили низкомолекулярный декстран железа, растворенный в физиологическом растворе (концентрация железа составила 50 мг/мл); женщины из второй группы ( $n = 33$ , средний возраст  $26,52 \pm 4,84$  года) принимали перорально фумарат железа в дозе 60 мг три раза в сутки в течение четырех недель. Непосредственно до и через четыре недели исследования у всех пациенток определяли основные гематологические и феррокинетические показатели [30]. Динамика уровня Нб, сывороточного железа, ферритина, среднего объема эритроцитов (mean corpuscular volume, MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH), уровня общей железосвязывающей способности на фоне внутривенного введения при сравнении с показателем до лечения была сопоставима с динамикой, наблюдавшейся при приеме фумарата железа. На ос-

новании полученных результатов авторы заключили, что пероральная терапия ЖДА фумаратом железа не уступает по эффективности внутривенному введению, особенно у пациенток во втором и третьем триместрах беременности [30].

### Заключение

Несмотря на присутствие на рынке большого количества лекарственных средств, предназначенных для лечения ЖДА, количество пациентов с этим диагнозом продолжает неуклонно расти, что связано с недостаточной приверженностью к лечению [31]. Наиболее часто применяемые для фармакотерапии двухвалентные соединения железа – сульфат и фумарат – сопоставимы по биодоступности, при этом фумарат железа реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, которые в основном и служат причиной прекращения приема препаратов. Препарат Ферретаб® комп. содержит железа фумарат в капсуле в виде микрогранул медленного высвобождения. Такая лекарственная форма является уникальной для рынка России. Благодаря данной современной технологической разработке абсорбция железа происходит в месте физиологического всасывания – в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке – в течение четырех часов после приема препарата, что снижает раздражающее действие препарата на слизистую ЖКТ, уменьшает диспепсические и другие нежелательные явления. Комбинированное применение железа с фолиевой кислотой профилактирует повреждение тканей, вызываемое избытком свободного ионизированного железа.

Прием железа отдельно или в сочетании с фолиевой кислотой ассоциирован с благополучием как матери, так и плода, приводит к значительному сокращению числа железодефицитных состояний во время беременности и, таким образом, играет важную роль в снижении материнской заболеваемости и смертности [32, 33].

На территории РФ зарегистрирован единственный лекарственный препарат – Ферретаб комп., в состав которого входят железа фумарат и фолиевая кислота. Применение железа фумарата в комбинации с фолиевой кислотой позволяет оптимизировать фармакотерапию: применять с высокой эффективностью более низкие дозы железа за счет интенсификации гемопоэза фолиевой кислотой и повышать безопасность в результате снижения числа и выраженности нежелательных реакций.

### Литература

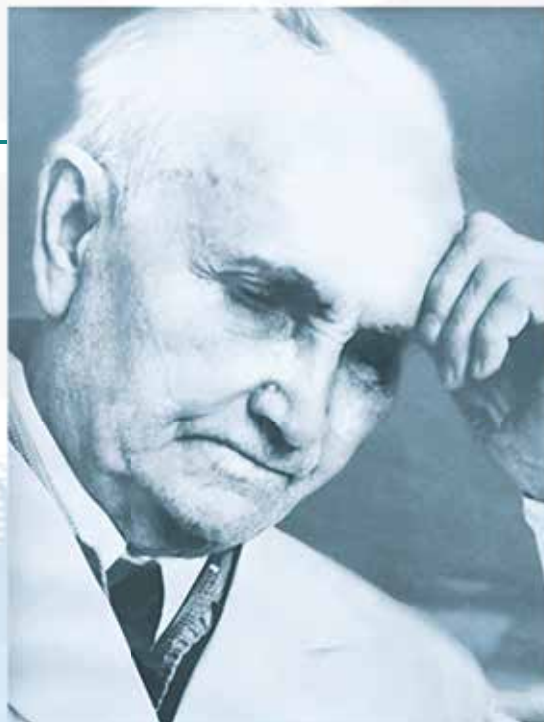
1. Ning S., Zeller M.P. Management of iron deficiency. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2019; 2019 (1): 315–322.
2. Ших Е.В., Махова А.А. Витаминно-минеральный комплекс при беременности. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 432 с.
3. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. Nutrients. 2020; 12 (2): 447.

4. Milman N., Byg K.E., Agger A.O. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 89–98.
5. Auerbach M., Abernathy J., Juul S. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 34 (6): 1002–1005.
6. Yokoi K. Estimation of iron requirements for women by numerical analysis of population-based data from the National Health and Nutrition Surveys of Japan 2003–2007. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014; 28: 453–458.
7. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106: 1655s–1662s.
8. Hollowell J.G., van Assendelft O.W., Gunter E.W. et al. Hematological and iron-related analytes – reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. *Vital Health Stat.* 11. 2005; (247): 1–156.
9. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для профилактики и лечения железодефицита во время беременности. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2021; 4: 20–27.
10. Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C. et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. *Nutrients.* 2019; 11: 557.
11. Haslam N., Lock R.J., Unsworth D.J. Coeliac disease, anaemia and pregnancy. *Clin. Lab.* 2001; 47: 467–469.
12. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина.* 2018; 21 (4): 32–37.
13. Ших Е.В., Махова А.А. Вопросы выбора формы фолата для коррекции фолатного статуса. *Акушерство и гинекология.* 2018; (8): 33–40.
14. Интермиттирующий режим приема менструирующими женщинами препаратов железа и фолиевой кислоты. *Руководство ВОЗ. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2012.*
15. Круглов Д.С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2017; (4): 26–41.
16. Осипян Е.Э., Ших Е.В., Дроздов В.Н. Технологии пролонгированного высвобождения: влияние на эффективность и безопасность препаратов железа. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 3: 149–155.
17. Harrington M., Hotz C., Zeder C. et al. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65 (1): 20–25.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarate железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология.* 2015; 17 (5): 24–31.
19. Стуклов Н.И., Митченкова А.А. Анемия и дефицит железа. *Глобальные проблемы и алгоритмы решений. Терапия.* 2018; (6): 147–156.
20. Van der Woude D.A.A., De Vries J., Van Wijk E.M. et al. A randomized controlled trial examining the addition of folic acid to iron supplementation in the treatment of postpartum anemia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2014; 126 (2): 101–105.
21. Бахарева И.В. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019; 2 (3): 219–224.
22. Serbecic N., Beutelspacher S.C. Vitamins inhibit oxidant-induced apoptosis of corneal endothelial cells. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2005; 49: 355–362.
23. Pavlica S., Gebhardt R. Protective effects of ellagic and chlorogenic acids against oxidative stress in pc12 cells. *Free Radic. Res.* 2005; 39: 1377–1390.
24. Lachili B., Hininger I., Faure H. et al. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol. Trace Elem. Res.* 2001; 83: 103–110.
25. Duarte T.L., Jones G.D. Vitamin c modulation of h2o2-induced damage and iron homeostasis in human cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 1165–1175.
26. Zhuang T., Han H., Yang Z. Iron, oxidative stress and gestational diabetes. *Nutrients.* 2014; 6 (9): 3968–3980.
27. Sid V., Wu N., Sarna L.K. et al. Folic acid supplementation during high-fat diet feeding restores AMPK activation via an AMP-LKB1-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 309: R1215–R1225.
28. Wahyuwibowo J., Aziz A., Safitri E. et al. Iron-folate supplementation during pregnancy for prevent oxidative stress in pregnant rats: level of MDA, creatinine, glucose, erythrocyte, blood pressure, body weight and number of offspring. *Pharmacog. J.* 2020; 12 (1): 186–191.
29. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю. Клиническая эффективность препарата Ферретаб при лечении железодефицитной анемии у беременных в третьем триместре. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005; 4 (1).
30. Darwish A.M., Khalifa E.E., Rashad E., Farghally E. Total dose iron dextran infusion versus oral iron for treating iron deficiency anemia in pregnant women: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (3): 398–403.
31. da Silva Lopes K., Yamaji N., Rahman M.O. et al. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 9: CD013092.
32. Imdad A., Bhutta Z.A. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. 2012. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].* York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109972/>
33. Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG.* 2002; 109 (9): 1009–1014.



ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кафедра факультетской терапии  
им. акад. А.И. Нестерова



XI ВСЕРОССИЙСКАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

# НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

с трансляцией  
на регионы России

**24 - 25**  
марта 2023 г.

Москва  
отель «Золотое кольцо»  
ул. Смоленская, д.5



ЕвроМедКонгресс  
[medkongress.ru](http://medkongress.ru)

## ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Л.Ю. Карахалис, М.Д. Андреева, А.Н. Ахиджак  
Кубанский государственный медицинский университет  
Краевая клиническая больница № 2, Краснодар

**Адрес для переписки:**

Карахалис Людмила Юрьевна, lomela@mail.ru

**Ключевые слова:**

беременность, анемия, длительность терапии

**Для цитирования:**

Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д., Ахиджак А.Н.  
Влияние воспаления на уровень железа у беременных.  
Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 26–32.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_26

**Резюме**

Известно, что воспалительная реакция сопровождается анемией, повышая уровень гепсидина и приводя к снижению всасывания железа. Наряду с гепсидином регулятором воспалительной реакции является и тумор-некротический фактор альфа (TNF $\alpha$ ). Концентрация гемоглобина при этом может быть в пределах нормальных значений. Для компенсации недостатка ферритина, сывороточного железа и трансферрина требуется длительная терапия.

**Цель исследования:** изучить влияние комбинированного препарата, содержащего железо протеин сукциниллат и кальция фолината пентагидрат, на течение беременности и маркеры воспаления.

**Дизайн исследования:** наблюдательное, когортное, закрытое.

**Материал и методы.** Обследовано 30 беременных женщин с анемией, получавших терапию комбинированным препаратом, содержащим железа протеин сукциниллат 800 мг и кальция фолината пентагидрат 235 мкг (Ферлатум ФОЛ), по одному флакону два раза в сутки в течение двух месяцев. Исходно и по окончании приема проводился контроль лабораторных анализов: общий анализ крови, ферритин, трансферрин, железо, витамины В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>, гепсидин, TNF $\alpha$ .

**Результаты.** При обследовании у 26,7% беременных был выявлен гастрит, у 20,0% – инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), у 13,3% – воспалительные заболевания органов малого таза, у 10,0% – инфекции, передаваемые половым путем, у 23,3% – эктопия шейки матки. Течение беременности осложнилось бактериальным вагинозом у 6,7%, ИМВП – у 10,0% женщин. На фоне воспалительной реакции применение комбинированного препарата Ферлатум ФОЛ привело к значимому повышению гемоглобина ( $p = 0,000$ ), гематокрита ( $p = 0,000$ ), эритроцитов ( $p = 0,000$ ), МСН ( $p = 0,000$ ). У пациенток, принимавших препарат Ферлатум ФОЛ в течение двух месяцев, отмечено возрастание уровней железа, витамина В<sub>9</sub>, трансферрина, незначимое снижение показателя ферритина, что на фоне повышения гепсидина – ключевого фермента метаболизма железа – демонстрирует терапевтический эффект используемого препарата и позволяет определить истинный дефицит железа. Повышение TNF $\alpha$  способствует усвоению железа через рецепторы трансферрина.

**Заключение.** Динамика воспалительных маркеров у беременных на фоне двухмесячной терапии препаратом Ферлатум ФОЛ позволяет сделать вывод о необходимости увеличения длительности лечения. Комбинированные препараты поддерживают необходимый уровень и железа, и фолиевой кислоты, дефицит которой (хоть и реже) также является причиной анемии, а достаточный уровень снижает количество маркеров воспаления.



## EFFECT OF INFLAMMATION ON IRON LEVEL IN PREGNANT WOMEN

L.Yu. Karakhalis, M.D. Andreeva, A.N. Ahidzhak  
Kuban State Medical University  
Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar

**For correspondence:**

Lyudmila Yu. Karakhalis, lomela@mail.ru

**Key words:**

pregnancy, anemia, duration of therapy

**For citation:**

Karakhalis L.Yu., Andreeva M.D., Akhidzhak A.N. Influence of inflammation on iron levels in pregnant women. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023; (1): 26–32. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_26

**Summary**

It is known that an inflammatory response accompanies anemia by increasing the level of hepcidin and leading to a decrease in iron absorption. Along with hepcidin, tumor necrotic factor alpha (TNF $\alpha$ ) is also a regulator of the inflammatory response. The concentration of hemoglobin in this case may be within the normal range. To compensate for the lack of ferritin, serum iron and transferrin, long-term therapy is required.

**The purpose of the study:** to study the effect of a combination preparation containing iron protein succinylate and calcium folinate pentahydrate on the course of pregnancy and markers of inflammation.

**Study design:** observational, cohort, closed.

**Material and methods.** We examined 30 pregnant women with anemia who received therapy with a combination drug containing iron protein succinylate 800 mg and calcium folinate pentahydrate 235  $\mu$ g (Ferlatum FOL), one vial twice a day for two months. Initially and at the end of the intake, laboratory tests were monitored: complete blood count, ferritin, transferrin, iron, vitamins B $_9$  and B $_{12}$ , hepcidin and TNF $\alpha$ .

**Results.** During the examination, 26.7% of pregnant women had gastritis, 20.0% had urinary tract infections (UTIs), 13.3% had inflammatory diseases of the pelvic organs, 10.0% had sexually transmitted infections, and 23.3% – ectopia of the cervix. The course of pregnancy was complicated by bacterial vaginosis in 6.7%, UTIs – in 10.0% of women. Against the background of an inflammatory reaction, the use of the combined drug Ferlatum FOL led to a significant increase in hemoglobin ( $p = 0.000$ ), hematocrit ( $p = 0.000$ ), erythrocytes ( $p = 0.000$ ), MCI ( $p = 0.000$ ). In patients who took Ferlatum FOL for two months, there was an increase in the levels of iron, vitamin B $_9$ , transferrin, an insignificant decrease in ferritin, which, against the background of an increase in hepcidin, a key enzyme in iron metabolism, demonstrates the therapeutic effect of the drug used and allows you to determine the true iron deficiency. An increase in TNF $\alpha$  promotes iron uptake via transferrin receptors.

**Conclusion.** The dynamics of inflammatory markers in pregnant women during two-month therapy with Ferlatum FOL allows us to conclude that it is necessary to increase the duration of treatment. Combined preparations support the necessary level of both iron and folic acid, the deficiency of which (albeit less often) also causes anemia, and sufficient levels reduce the number of inflammatory markers.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, анемия беременных диагностируется при уровне гемоглобина ниже 110 г/л. Частота ее встречаемости в мире составляет 41,8%, а среди женщин развивающихся стран – до 75%. В развитых странах наиболее значимым фактором риска развития анемии является нарушение запасов железа в течение беременности [1]. Проведенные исследования показали, что воспалительные процессы нарушают циклические изменения железа, а ключевая роль при этом принадлежит гепсидину [2–5]. Считают, что воспалительная реакция сопровождается анемией, способствует повышению уровня гепсидина на фоне хронических воспалительных процессов и, как следствие, приводит к снижению всасывания железа [6]. При этом концентрация ге-

моглобина может быть в пределах нормальных значений [6, 7]. Регулятором иммунной и воспалительной реакций является также тумор-некротический фактор альфа (TNF $\alpha$ ). Его уровень повышается на фоне инфекции, он участвует в иммунном ответе, является одним из маркеров повреждения паренхимы печени, роль которой в проведении ферротерапии неоднозначна [8]. Однако имеются исследования, которые показывают, что воспаление не влияет на концентрацию TNF $\alpha$ . Происходящее на фоне анемии изменение концентрации TNF $\alpha$ , скорее всего, связано с дефицитом железа [9]. В связи с этим остается не ясным, на какой срок следует назначать ферротерапию. Учитывая реакцию воспаления, сопровождающую беременность, выбор препарата и определение длительности его назначения беременным представляют весьма актуальную задачу.

*Цель исследования* – изучить влияние комбинированного препарата, содержащего железа протеин сукциниллат и кальция фолината пентагидрат, на течение беременности и маркеры воспаления.

### Материал и методы

В исследование были включены 30 беременных, наблюдавшихся в женской консультации перинатального центра ГБУЗ ККБ № 2 Минздрава Краснодарского края. Обследование беременных осуществлялось в соответствии с действующими на момент проведения исследования регламентирующими документами. По результатам обследования всем участницам поставлен диагноз: О99.0 – анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период.

Критериями включения явились: наличие анемии у беременных с одноплодной, самостоятельно наступившей беременностью; возраст 18–45 лет; подписанное информированное согласие на участие. Критерии исключения: беременные младше 18 и старше 45 лет; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность; наличие тяжелой экстрагенитальной патологии; пороки развития у матери и плода; отсутствие подписанного информированного согласия. Исследование носило наблюдательный характер, было когортным и закрытым. Дизайн исследования был обсужден на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 71 от 23 ноября 2018 г. Участницы исследования получали терапию комбинированным препаратом, содержащим железа протеин сукциниллат 800 мг, что соответствует 40 мг Fe<sup>3+</sup>, и кальция фолината пентагидрат 235 мкг, что соответствует 200 мкг кальция фолината или 185 мкг фолиевой кислоты, зарегистрированным как противоанемический препарат, относящийся к фармакотерапевтической группе «гемопоэза стимулятор – железа препарат» (Ферлатум ФОЛ). Препарат назначался по одному флакону два раза в сутки в течение двух месяцев. Исходно и по окончании его приема проводился контроль лабораторных анализов.

Перед началом терапии и после ее окончания утром натощак, через 12–14 часов после последнего приема пищи, определяли уровни эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ ); лейкоцитов ( $\times 10^9/л$ ); тромбоцитов ( $\times 10^9/л$ ); гемоглобина (г/л); гематокрита (%); MCH (mean corpuscular hemoglobin – среднее содержание гемоглобина в эритроците, аналог цветового показателя) (норма 27–31 пг); MCV (mean corpuscular volume – средний объем эритроцита) (норма 80–100 фл); MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), обозначающего меру концентрации гемоглобина в данном объеме (норма 30,0–37,0 г/дл); RDW (red blood cell distribution width), обозначающего степень анизоцитоза эритроцитов, показывающего, насколько клетки отличаются друг от друга по объему, который делится на RDW-SD, стандартное отклонение (норма 37–54 фл), и RDW-CV, распределение эритроцитов по объему, коэффициент вариации (норма 11,5–14,5%); фолиевой кислоты (витамин B<sub>9</sub>) (норма 10,4–42,4 нг/мл); витамина B<sub>12</sub>

(норма 140,1–489 пмоль/л); сывороточного железа (норма 9,0–30,4 мкмоль/л); ферритина (норма 15–150 мкг/л); трансферрина (норма 2–3,6 г/л) с использованием биохимического анализатора Cobas Integra, Cobas Emira (Roche, Швейцария) и иммунохимической системы ACCESS.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) без экстракции, при помощи твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA), основанного на принципе конкурентного связывания, определяли уровень гепсидина в сыворотке крови (норма 1,49–41,6 нг/мл) с использованием набора реагентов.

Методом ИФА определяли TNF $\alpha$  (норма <8,1 пг/мл) – концентрацию белка, продуцируемого иммунокомпетентными клетками.

Путем опроса при сборе анамнеза и при анализе медицинской документации выявляли частоту соматической и гинекологической заболеваемости на прегравидарном и гравидарном этапах.

Статистическая обработка проведена в среде пакета Statistica 10 (Tibco, США) и Microsoft Excel 2016. Наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижним и верхним квартилями [25; 75%]. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни, критерия Вилкоксона. Взаимосвязь между качественными показателями, характеризующими анализируемые группы, оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R):  $|R| \leq 0,25$  – слабая корреляция,  $0,25 < |R| \leq 0,75$  – умеренная,  $|R| > 0,75$  – сильная корреляция. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости  $p = 0,05$  [10].

### Результаты

Из числа всех обследованных беременных гастрит был выявлен у 8 (26,7%) пациенток, пневмония – у 2 (6,7%), плеврит – у 1 (3,3%), частые ОРВИ в пубертате – у 2 (6,7%), инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – у 6 (20,0%). Воспалительные заболевания органов малого таза присутствовали в анамнезе у 4 (13,3%) беременных, инфекции, передаваемые половым путем, представленные наличием уреоплазмы и микоплазмы, – у 3 (10,0%), эктопия шейки матки – у 7 (23,3%).

Течение настоящей беременности осложнилось бактериальным вагинозом у 2 (6,7%) беременных, ИМВП – у 3 (10,0%). У 3 (10,0%) пациенток был гестационный сахарный диабет, у 6 (20,0%) – заболевания щитовидной железы, у 4 (13,3%) – ожирение и избыточный вес, у 2 (6,7%) беременных – выраженный дефицит витамина D. Установлена умеренная частота хронической инфекционной патологии на фоне анемии. Плацентарная недостаточность выявлена у 2 (6,7%) обследованных беременных. Таким образом, беременности сопутствовал целый ряд воспалительных заболеваний, что осложняло терапию во время гестации и требовало определения ее длительности, в том числе комбинированными препаратами железа и фолиевой кислоты.

Динамика изменения показателей крови на фоне терапии комбинированным препаратом, содержащим железо и фолиновую кислоту (Ферлатум ФОЛ), показана в табл. 1. Как видно из таблицы, на фоне терапии отмечено повышение следующих показателей с достижением статистически значимой разницы: уровня эритроцитов (критерий знаков,  $p = 0,000$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,000$ ), гемоглобина (критерий знаков,  $p = 0,009$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,000$ ), гематокрита (критерий знаков,  $p = 0,006$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,000$ ), МСН (критерий знаков,  $p = 0,000$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,000$ ).

Уровень МСН находился в пределах нормальных значений у подавляющего большинства обследованных, лишь у 3 (10%) беременных он был ниже референтного интервала. Обращает на себя внимание, что у этих же женщин аналогичные показатели были и после завершения двухмесячной терапии, что диктует необходимость дополнительного тщательного анализа и выявления истинных причин анемии.

Таким образом, двухмесячная терапия препаратом Ферлатум ФОЛ способствовала нормализации уровня гемоглобина, повышению показателей эритроцитов, гематокрита, МСН. Необходимо отметить, что в результате проведенной терапии препаратом Ферлатум ФОЛ достигнуты рекомендуемые минимальные уровни гемоглобина (110 г/л) и гематокрита (33%) у беременных [11].

**Таблица 1.** Динамика показателей общего анализа крови на фоне терапии препаратом железа с фолиновой кислотой

Показатель	До лечения*	После лечения*	Критерий знаков	Критерий Вилкоксона
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,53 $\pm$ 1,33 8,52 [7,52; 9,63]	8,98 $\pm$ 1,91 8,78 [7,4; 10,55]	0,201	0,118
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,52 $\pm$ 0,31 3,49 [3,32; 3,63]	3,87 $\pm$ 0,55 3,74 [3,56; 3,99]	0,000	0,000
Гемоглобин, г/л	103,57 $\pm$ 6,57 103,0 [99,0; 109,0]	111,83 $\pm$ 9,32 111,5 [106,0; 118,0]	0,009	0,000
Гематокрит, %	30,79 $\pm$ 4,41 31,05 [30,1; 32,7]	33,75 $\pm$ 2,58 33,75 [31,9; 35,3]	0,006	0,000
MSV, фл	90,1 $\pm$ 4,45 91,35 [88,2; 92,4]	89,39 $\pm$ 5,36 90,55 [87,6; 91,6]	0,100	0,185
МСН, пг	29,59 $\pm$ 1,9 30,0 [29,2; 30,6]	34,3 $\pm$ 1,85 30,55 [28,7; 31,4]	0,000	0,000
МСНС, г/дл	32,77 $\pm$ 0,96 33,0 [32,1; 33,4]	32,58 $\pm$ 1,35 32,75 [31,6; 33,7]	0,458	0,456
RDW-SD	44,51 $\pm$ 3,59 44,9 [42,0; 46,1]	44,78 $\pm$ 3,98 44,05 [41,7; 46,8]	0,361	0,813
RDW-CV	13,52 $\pm$ 1,48 13,3 [12,8; 13,9]	13,99 $\pm$ 1,56 13,5 [13,2; 14,5]	0,850	0,285
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	260,93 $\pm$ 60,63 242,0 [220,0; 304,0]	253,87 $\pm$ 62,55 236,5 [225,0; 279,0]	0,201	0,365

\* Здесь и в табл. 2, 3, данные представлены в виде среднего арифметического (M) и среднеквадратического (стандартного) отклонения (M  $\pm$  m, первая строка ячейки), медианы (Me, вторая строка ячейки), нижнего и верхнего квартилей ([Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>], нижняя строка ячейки).

MCV является важным эритроцитарным индексом: его значение ниже 80 фл служит поводом для поиска причины дефицита железа, значение выше 100 фл – поводом для исключения дефицита витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>. При этом уровень MCV в процессе терапии не отличался (критерий знаков,  $p = 0,100$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,185$ ). МСНС, обозначающий концентрацию гемоглобина в определенном объеме, был в пределах нормальных значений и также не отличался до и после терапии (критерий знаков,  $p = 0,458$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,456$ ). Показатель RDW-SD, стандартное отклонение, до и после терапии был в пределах нормы, как и RDW-CV, отражающий распределение эритроцитов по объему.

Проведена оценка изменений на фоне лечения уровней железа, ферритина, трансферрина, витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> (табл. 2). Зарегистрировано значимое повышение уровня трансферрина (критерий знаков,  $p = 0,003$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,002$ ), который может транспортировать железо в клетку [12]. Уровень железа повысился на 9,0%, без статистически значимой разницы между показателями до и после лечения (критерий знаков,  $p = 0,458$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,468$ ). Очевидно, его повышение обеспечено транспортом за счет значимого увеличения трансферрина. Нами также выявлено, что уровень ферритина снизился недостоверно (критерий знаков,  $p = 0,710$ ; критерий Вилкоксона,  $p = 0,820$ ). Известно, что значительное его количество находится в печени [12], именно он депонирует железо, его количество прямо пропорционально запасам железа в макрофагах и гепатоцитах [13]. Уровень ферритина сыворотки ниже 30 мкг/л свидетельствует о недостаточных запасах железа, показатели ферритина 20,15  $\pm$  14,77 мкг/л после лечения указывают на необходимость продолжения ферротерапии. Так как ферритин является белком острой фазы, большое значение придается уровню трансферрина, транспортирующему железо [14, 15], показатели которого достоверно повысились. Также уровень ферритина может указывать на дефицит железа при воспалительной реакции [16], которая характерна для беременности.

**Таблица 2.** Изменение уровней железа, трансферрина, ферритина и витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> на фоне терапии препаратом железа с фолиновой кислотой

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий знаков	Критерий Вилкоксона
Железо, мкмоль/л	12,84 $\pm$ 5,18 12,2 [8,7; 15,1]	14,23 $\pm$ 7,34 12,2 [7,3; 19,5]	0,458	0,658
Ферритин, мкг/л	23,13 $\pm$ 24,36 14,65 [8,3; 24,0]	20,15 $\pm$ 14,77 16,35 [10,2; 24,2]	0,710	0,820
Трансферрин, г/л	3,38 $\pm$ 0,69 3,35 [2,8; 3,8]	3,85 $\pm$ 0,64 3,7 [3,3; 4,4]	0,003	0,002
Витамин В <sub>9</sub> , нг/мл	21,1 $\pm$ 14,6 18,35 [8,9; 35,79]	22,01 $\pm$ 14,63 17,94 [10,25; 39,3]	0,710	0,770
Витамин В <sub>12</sub> , пмоль/л	228,06 $\pm$ 70,33 220,3 [166,8; 282,7]	209,86 $\pm$ 53,93 209,1 [172,8; 260,4]	0,063	0,061

Известно, что воспаление сопровождается анемией. Роль воспалительной реакции не вполне ясна, однако происходящее на этом фоне повышение уровня гепсидина способствует снижению всасывания железа [6]. Воспаление приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и, как следствие, возрастанию уровня гепсидина. Гепсидин снижает уровень сывороточного железа и насыщение трансферрина железом, что ведет к относительной недостаточности железа [17].

Уровни витаминов B<sub>9</sub> (критерий знаков, p = 0,710; критерий Вилкоксона, p = 0,770) и B<sub>12</sub> (критерий знаков, p = 0,063; критерий Вилкоксона, p = 0,061) до и после проведения терапии значимо не отличались. Сниженный MCV как маркер дефицита железа стабильно был низким у двух беременных, это сопровождалось сниженным MCH, что, скорее всего, связано с реакцией воспаления.

Гепсидин рассматривается как ключевой фермент метаболизма железа [18, 19], который регулирует обмен железа, блокирует его поступление из клеток, снижает транспорт железа, останавливает его выход из макрофагов [20, 21]. При железодефицитной анемии (ЖДА) уровень гепсидина достоверно снижается [22], а повышение его при лечении подчеркивает терапевтический эффект комбинированного препарата железа. В работе И.Дж. Шахвердиевой (2019) показаны отличия в уровне гепсидина между беременными с анемией (2,26 ± 0,27 нг/мл) и без анемии (7,08 ± 2,20 нг/мл) [23]. В связи с этим изучение изменений показателей маркеров воспаления (гепсидина и TNFα) на фоне терапии комбинированным препаратом Ферлатум ФОЛ является важным для понимания некоторых патогенетических особенностей течения анемии. Особенно это касается изучения анемии хронической болезни, которая сопровождается воспалением, что является весьма перспективным в плане изучения течения анемии у беременных.

Мы изучили изменение показателей, характеризующих воспаление, у беременных с ЖДА (табл. 3).

Выявлено достоверное повышение уровня гепсидина (p = 0,000) на фоне терапии в течение двух месяцев, что указывает на необходимость продолжения приема препаратов железа в комбинации с фолатами (рис. 1).

Кроме того, известно, что TNFα снижает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке через гепсидин-независимый механизм [24]. При этом TNFα способствует усвоению железа через рецепторы трансферрина, в связи с чем значимое повышение уровня TNFα (рис. 2) способствует усвоению железа организмом беременной.

Значимое повышение уровней гепсидина (p = 0,000) и TNFα (p = 0,000) на фоне умеренного, статистически незначимого повышения уровня железа говорит о не полностью компенсированном его дефиците,

несмотря на проводимую терапию. Возможно, увеличение суточной дозы препарата при анемии 1-й степени до двух-трех доз, прием препарата при исходной анемии до конца беременности и в дальнейшем во время лактации и в течение первого года после родов будут способствовать нормализации не только уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, но и других показателей. Определенные нами уровни гепсидина и провоспалительного цитокина TNFα подтверждают воспалительный генез анемии во время беременности, что приводит к функциональному дефициту железа. Функциональный дефицит железа сопровождается беременностью, способствуя его повышенному потреблению. Показатели гепсидина и TNFα влияют на уровень ферритина, который также повышается при воспалении. Все это определяет диагностическую ценность показателей гепсидина и TNFα. Изучая данные показатели в динамике, можно определить истинный дефицит железа. Снижение уровня гепсидина на фоне ЖДА и его повышение на фоне ферротерапии с фолатами, по всей видимости, отражают улучшение процесса кишечного всасывания препаратов железа, таких как комбинированный препарат Ферлатум ФОЛ.

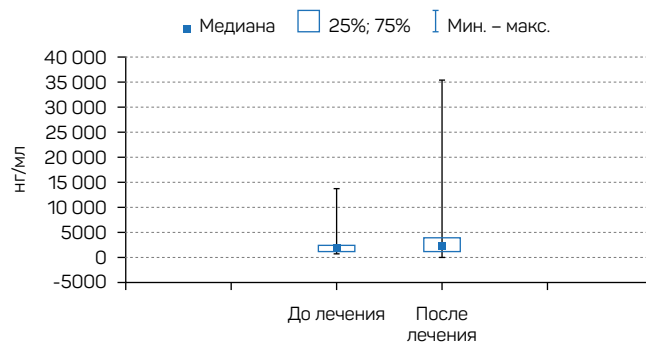


Рис. 1. Динамика изменения уровня гепсидина на фоне терапии

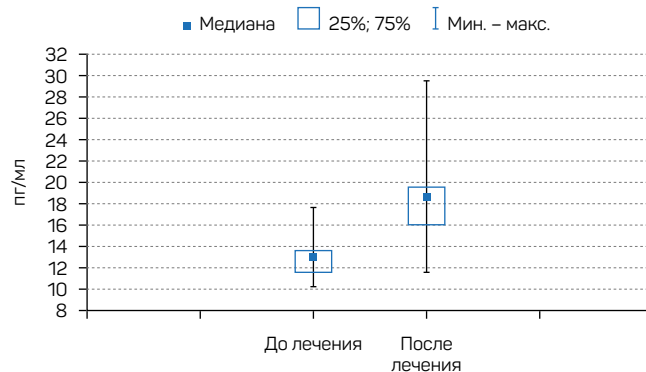


Рис. 2. Динамика изменения уровня TNFα на фоне терапии

Таблица 3. Изменение маркеров воспаления при анемии на фоне терапии препаратом железа с фолиевой кислотой

Показатель	До лечения	После лечения	Критерий знаков	Критерий Вилкоксона
Гепсидин, нг/мл	1878,07 ± 2975,04 850,55 [520,7; 1325,8]	3471,09 ± 7289,88 1195,05 [747,0; 2246,8]	0,000	0,002
TNFα, пг/мл	12,88 ± 1,88 12,9 [11,4; 13,6]	18,2 ± 3,49 18,45 [15,9; 19,5]	0,000	0,000





# ФЕРЛАТУМ ФОЛ



## Сила соединения железа с фолиновой кислотой



ЖЕЛЕЗА ПРОТЕИН  
СУКЦИНИЛАТ



ФОЛИНОВАЯ  
КИСЛОТА



ЛСР-004031/07 от 21.11.2007



**Антианемический  
железопroteinный комплекс  
нового поколения, обогащенный  
фолиновой кислотой, для  
максимального прироста  
гемоглобина<sup>1</sup>**



Действующая инструкция  
по медицинскому применению  
лекарственного препарата  
Ферлатум Фол

1. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomized, double blind clinical trial. BJOG. 2002; 109 (9): 1009-14.

С подробной информацией по применению можно ознакомиться в полной версии инструкции по медицинскому применению препаратов Ферлатум и Ферлатум Фол. Материал предназначен только для медицинских и фармацевтических работников. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента с информацией о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении/реакции или пожаловаться на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону +7 495 933 14 58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru

РЕКЛАМА

Держатель регистрационного удостоверения — Италфармако С.п.А, Италия  
Претензии по качеству принимает:  
ООО «ИТФ», 115114, Россия, Москва, ул. Летниковская, д.10 стр. 4, ком. 56  
Тел.: +7 (495) 933-14-58, www.italfarmaco.ru



Таким образом, изучение воспалительных маркеров анемии на фоне ферротерапии у беременных позволяет сделать вывод о необходимости увеличения длительности терапии. При этом комбинированные препараты (Ферлатум ФОЛ) поддерживают необходимый уровень не только железа, но и фолиевой кислоты, дефицит которой (хоть и реже) также является причиной анемии. Известно, что дополнительное использование фолиевой кислоты не только улучшает течение беременности, но и влияет на массо-ростовые показатели плода, снижает воспалительную реакцию за счет уменьшения количества маркеров воспаления, в том числе предупреждая преждевременную родовую деятельность [25, 26].

Двухмесячная терапия препаратом Ферлатум ФОЛ позволяет достигнуть рекомендуемых минимальных уровней гемоглобина (110 г/л) и гематокрита (33%) у всех беременных [11], что способствует профилактике осложнений беременности, снижению частоты патологии у плодов и новорожденных. Терапию комбинированными препаратами необходимо продолжать в течение всей беременности, лактации и в послеродовом периоде в течение года.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Messenger H., Lim B. The prevalence of anemia in pregnancy in a developed country – how well understood is it? *J. Preg. Clin. Health.* 2016; 3 (2): 231.
- Judistiani R.T.D., Gumilang L., Nirmala S.A. et al. Association of coeliaciferol, ferritin, and anemia among pregnant women: result from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy and childhood in Indonesia. *Anemia.* 2018; 2018: 2047981.
- Ganz T., Nemeth E. Hcpidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1823 (9): 1434–1443.
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. и др. Значение обмена железа, гепсидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018; 63 (3): 91–94.
- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология.* 2018; 13 (1): 45–53.
- Jones A.D., Shi Z., Lambrecht N.J. et al. Maternal overweight and obesity during pregnancy are associated with neonatal, but not maternal, hepcidin concentrations. *J. Nutr.* 2021; 151 (8): 2296–2304.
- Alshwaiyat N.M., Ahmad A., Hassan W.M.R.W. et al. Association between obesity and iron deficiency (review). *Exp. Ther. Med.* 2021; 22 (5): 1268.
- Карахалис Л.Ю., Андреева М.Д., Ахиджак А.Н., Игнатьева Е.О. Железодефицитная анемия и состояние печени у беременных: корреляционные связи. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2022; 10 (1 (35)): 38–45.
- Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al. Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Lab. Haematol.* 2002; 25: 155–160.
- Халафян А.А. *Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.* М.: Бином, 2010. 492 с.
- World Health Organization (WHO); de Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M.E., eds. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005; WHO Global Database on Anaemia.* Geneva: WHO, 2008 [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf).
- Богданов А.Н., Мазуров В.И. Железодефицитная анемия в XXI веке. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2016; 8 (4): 106–112.
- Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия. *Вестник современной клинической медицины.* 2009; 2 (3): 60–65.
- Muñoz M., Peña-Rosas J.P., Robinson S. et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the postpartum period: NATA consensus statement. *Transfus. Med.* 2018; 28 (1): 22–39.
- Georgieff M.K. Iron deficiency in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; S0002-9378(20)30328-8.
- Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2017; 92 (10): 1068–1078.
- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023.
- Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических болезней. *Гематология и трансфузиология.* 2006; 51 (5): 31–34.
- Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003; 102: 783–788.
- Аиари М. Роль показателей гепсидина и эндогенного эритропоэтина для определения лечебной тактики при анемиях беременных: дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2017.
- Аиари М., Демихов В.Г., Мирон И.М. и др. Роль гепсидина при основных железодефицитных синдромах у беременных. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2016; 24 (4): 96–103.
- Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н. Роль гепсидина в развитии анемии беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010; 1: 11–14.
- Шахвердиева И.Дж. Изучение гепсидина и других белков-регуляторов обмена железа в различные триместры беременности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019; 64 (8): 477–480.
- Atkinson S.H., Rockett K.A., Morgan G. et al. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood.* 2008; 112 (10): 4276–4283.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. *Гинекология.* 2010; 12 (5): 56–61.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология.* 2014; 16 (4): 17–23.



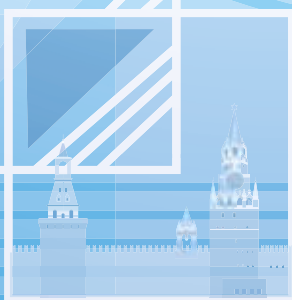
РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

*30-й юбилейный*

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

21–23 СЕНТЯБРЯ 2023 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12



[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)



## АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ: «ПОТЕРЯННЫЙ ВЫХОД» ИЛИ НОВЫЙ ВЕКТОР ИННОВАЦИЙ?

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Д. Долгов  
Российский университет дружбы народов

### Адрес для переписки:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, omekan@mail.ru

### Ключевые слова:

менопауза, нейровегетативные симптомы, менопаузальная гормональная терапия, альтернативная терапия, фитотерапия

### Для цитирования:

Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Долгов Е.Д. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств: «потерянный выход» или новый вектор инноваций? Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 34–44.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_34

### Резюме

В течение репродуктивного периода женщина находится под природной защитой эндогенных эстрогенов. Однако с возрастом происходит прогрессирующее истощение овариального резерва, индуцирующее развитие ряда нарушений, а именно менопаузальных расстройств.

На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения менопаузальных расстройств является менопаузальная гормональная терапия, имеющая высокий профиль эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе. Однако при наличии абсолютных противопоказаний к ее использованию необходим поиск альтернативных методов коррекции менопаузальных расстройств.

## ALTERNATIVE THERAPY FOR MENOPAUSAL DISORDERS: A «LOOST EXIT» OR A NEW VECTOR OF INNOVATION?

M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, E.D. Dolgov  
Peoples' Friendship University of Russia

### For correspondence:

Mekan R. Orazov, omekan@mail.ru

### Key words:

menopause, neurovegetative symptoms, menopausal hormone therapy, alternative therapy, herbal medicine

### For citation:

Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Dolgov E.D. Alternative therapy for menopausal disorders: a «lost exit» or a new vector of innovation? Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; (1): 34–44.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_34

### Summary

During the reproductive period, a woman is under the natural protection of endogenous estrogens. However, with age, there is a progressive depletion of the ovarian reserve, which induces the development of a number of disorders, namely menopausal disorders.

Today, the “gold standard” for the treatment of menopausal disorders is menopausal hormone therapy, which has a high efficacy and safety profile in the long term. However, if there are absolute contraindications to its use, it is necessary to search for alternative methods for correcting menopausal disorders.



## Отражение «серебряного цунами» в age-менеджменте

Современные тенденции развития медицины в последние несколько лет поражают своей интенсивностью. Развитие медицинской техники, совершенствование протоколов реанимации и интенсивной терапии, разработка ультраселективных лекарственных препаратов и другие ключевые паттерны прогресса имеют единую конечную точку – повышение показателя продолжительности жизни. Несмотря на множество факторов, сглаживающих темп прироста, в том числе пандемию COVID-19, прослеживается строгая и закономерная тенденция к долголетию. Так, например, в Соединенных Штатах Америки по состоянию на 2010 г. число женщин в возрасте старше 50 лет преодолело границу в 53 млн (16,6% от всего населения США в 2010 г.) [1]. В Российской Федерации средняя продолжительность жизни еще в 2012 г. составляла 70,2 года, а к 2017 г. достигла 72,7 лет, что отвечает целям национального проекта по повышению продолжительности жизни, которая, по прогнозам, в России к 2024 г. должна составить 78 лет [2]. Подобная ситуация отмечается и в общемировом масштабе – в ближайшее время показатель средней продолжительности жизни преодолеет границу в 80 лет. Этот демографический феномен, который исследователи именуют не иначе как «серебряное цунами XXI века», бросает ряд вызовов современной медицинской науке.

Безусловно, упомянутые мировые тенденции определяют характер развития медицины, в том числе гинекологии. Если раньше казалось, что климактерий – это нечто далекое и недлительное, то сейчас свет на эту проблему современной гинекологии падает под совершенно другим углом. Средний возраст наступления менопаузы все так же составляет 51 год, однако в связи со стремительным повышением продолжительности жизни до 80 лет менопаузальный период занимает крайне значительную долю всей жизни женщины (около 40%) [1, 3]. Качество жизни женщин в постменопаузе с признаками менопаузальных расстройств драматически снижается. Весьма парадоксальным является тот факт, что очень многие женщины, несмотря на яркость клинической симптоматики, не обращаются за медицинской помощью и игнорируют существование целого спектра терапевтических методов лечения климактерических расстройств. Вместе с тем многие женщины уже слышаны об этом континууме показателей нездоровья, со временем не имеющих тенденции к регрессу, и проявляют неподдельный интерес к столь деликатной проблеме. Безусловно, это не может не радовать, ведь со временем мы определенно придем к более широкому охвату женщин менопаузальной гормонотерапией (МГТ), которая позволит значительно повысить кумулятивный показатель качества жизни женщин постменопаузального возраста.

Таким образом, вышеперечисленные аспекты обуславливают чрезвычайно высокую актуальность разработки революционных фармакологических новинок,

направленных на поддержание качества жизни женщин в постменопаузе. В этой связи рассмотрим ключевые фенотипы климактерического синдрома (КС) и возможности современных терапевтических подходов к его решению.

## Менопаузальные расстройства: много «масок», одна суть

Несмотря на разнообразие клинических фенотипов КС, все они имеют единое этиопатогенетическое звено – гипоэстрогению, детерминированную возрастной инволюцией овариальной ткани. Именно истощение овариального резерва выступает «детонатором» патогенетического каскада КС. Прогрессирующее снижение концентрации эстрогенов приводит к неизбежной дисрегуляции петель обратной связи, главенствующими центрами которых являются так называемые KND-нейроны, получившие аббревиатурное название исходя из синтезируемых ими локальных нейротрансмиттеров (кисспептин, динорфин и нейрокинин В). В свою очередь выработка этих биологически активных веществ вызывает локальный дисбаланс норадренергической и серотонинергической систем, ответственный за нарушение функционирования центра терморегуляции. Именно в этот момент дебютирует вазомоторный симптомокомплекс, ключевыми проявлениями которого являются приливы жара, ознобы и выраженная потливость, обусловленные расширением кожных сосудов [4]. Данные симптомы приводят к тотальному снижению качества жизни, однако это лишь «верхушка айсберга» вазомоторного симптомокомплекса. На сегодняшний день мы располагаем научными данными о значимой связи между вазомоторными симптомами и манифестацией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем. Так, в крупном проспективном когортном исследовании R.C. Thurston и соавт. (2021), включавшем 3803 женщины в возрасте 42–52 лет, наблюдение за которыми осуществлялось в течение 22 лет, был зафиксирован 231 случай тяжелых ССЗ. Кроме того, было выявлено, что женщины с частыми вазомоторными симптомами имели более высокий риск развития ССЗ по сравнению с пациентками, у которых данные проявления отмечались не чаще чем один раз в 6 дней (относительный риск (ОР) 1,51, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,05–2,17,  $p = 0,03$ ). Вместе с тем у женщин с длительным анамнезом вазомоторных симптомов риск развития ССЗ также оставался высоким (ОР 1,77, 95% ДИ 1,33–2,35,  $p < 0,0001$ ) [5]. Полученные результаты подтверждают существенный вклад вазомоторного симптомокомплекса в развитие ССЗ и, следовательно, высокую степень значимости начала МГТ в дебюте менопаузальных расстройств, что позволит не только повысить качество жизни пациенток ввиду редукции вазомоторных симптомов, но и улучшить дальнейшие показатели выживаемости благодаря предикции ССЗ, которые по сей день являются ведущей причиной смерти [6].

Возраст-ассоциированное прогрессивное снижение концентрации эстрогенов в первую очередь влияет на наиболее чувствительный к эстрогенодефициту компартмент – урогенитальный тракт. Важно отметить, что данная зона является самой «концентрированной» с точки зрения содержания ER-рецепторов, чем и обусловлено хронологическое и закономерное развитие следующего ключевого паттерна климактерических расстройств – генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Однако в отличие от остальных составляющих КС ГУМС ограничивается локальными проявлениями, не имея системных проявлений. Однако, несмотря на это, вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из самых главных триггеров снижения качества жизни пациенток постменопаузального возраста, ведь палитра ее клинических проявлений весьма обширна: сухость влагалища, выраженная диспареуния, дизурия, а также дискомфорт, жжение и зуд в области вульвы [7]. Рассмотрим ключевые патогенетические детерминанты развития данных состояний.

Хорошо известно, что за счет стимулирования ядерных ER-рецепторов эстрогенами происходит активация пролиферативного потенциала цитологического пула вульвовагинального компартмента. Исходя из этого, становится очевидным, что в условиях эстрогенодефицита происходит выраженное истончение эпителиального пласта, что подвергает его чрезмерной травматизации вследствие воздействия любых, даже субоптимальных, повреждающих триггеров. Кроме того, возраст-индуцированная гипоестрогения приводит к снижению синтеза гликогена эпителиальными клетками урогенитального тракта, что способствует низкой заселенности полезными лактобактериями и ослаблению локальной колонизационной резистентности, снижению pH и усилению размножения условно-патогенной флоры, провоцирующей воспалительный процесс [8]. Таким образом, ГУМС является ведущим локальным проявлением КС, выраженно снижающим качество жизни пациенток, ведь совокупность всех описанных клинических проявлений приводит к развитию эмоционального дистресса и даже депрессивных состояний.

Однако психоэмоциональные девиации возникают не только вследствие вышеперечисленных органических нарушений, но и в качестве изолированных симптомов, также обусловленных гипоестрогенным состоянием. В основе патогенеза целого ряда ментальных расстройств также лежит дисрегуляция со стороны центров головного мозга, а именно KND-нейронов, что приводит к разобщению физиологических взаимоотношений между норадренергической и серотонинергической системами [9]. В этой связи нельзя не упомянуть, что данный патогенетический паттерн является общим для вазомоторных симптомов и нарушений со стороны психического здоровья. Ментальный дистресс – один из самых распространенных климактерических симптомов. Согласно результатам систематического обзора S.H. Min и соавт. (2022), основанного на результатах семи когорт-

ных исследований, наиболее частым психологическим симптомом КС было психоэмоциональное истощение, которое наблюдалось у 84,4% пациенток. Кроме того, у пациенток отмечались раздражительность, депрессия и беспокойство, распространенность которых варьировала от 50 до 51,6% [10].

Заслуживают внимания результаты исследования отечественных коллег, в которое вошли 50 пациенток в постменопаузе. Авторами также была проведена градация общей когорты исходя из тяжести КС. В ходе статистического анализа оказалось, что наиболее распространенными психоэмоциональными нарушениями у пациенток с легкой степенью тяжести КС были периоды кратковременного снижения настроения, раздражительность, эмоциональная лабильность и плаксивость. В группе средней тяжести КС отмечался высокий уровень тревожного состояния согласно баллам по шкале Цунга, а для 12% женщин данной группы полученный балл соответствовал легкой степени депрессии. Вместе с тем в группе пациенток с тяжелой степенью КС также отмечались тревога и депрессия, однако оба эти состояния классифицировались как тяжелые согласно баллам одноименной шкалы [11].

Таким образом, у абсолютного большинства женщин в постменопаузе регистрируется целый ряд эстрогендефицит-индуцированных психоэмоциональных девиаций, которые пагубно сказываются на качестве жизни пациенток. Исходя из этого, важно отметить, что в клиническом менеджменте пациенток данной возрастной когорты необходимо делать особый акцент на купирование ментального дистресса, что при совместной редукции урогенитальной и вазомоторной симптоматики позволит повысить удовлетворенность женщин качеством своей жизни и степень их комплаенса.

Помимо вышеперечисленных проявлений, КС включает и другие расстройства, к которым относятся остеопороз и остеоартрит, эндокринно-метаболические нарушения (метаболический синдром), неврологическая симптоматика (когнитивные нарушения, снижение зрения, слуха, болезнь Альцгеймера), а также атерогенные и тромбоз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания [12].

Остеопороз – это патологическое состояние, характеризующееся снижением плотности костной ткани, что способствует повышению предрасположенности к переломам. В основе патогенеза постменопаузальной остеодеструкции лежат несколько ключевых паттернов: нарушение усвоения кальция костной тканью, повышение числа и экспрессии рецепторов к паратгормону, снижение концентрации кальцитонина, а также усиление экскреции ионов кальция с мочой [12]. Все эти механизмы так или иначе приводят к повышению резорбции костной ткани и снижению ее плотности, способствуя развитию переломов.

Однако наиболее грозными спутниками КС являются ССЗ, ключевым предиктором которых служит нарушение липидного профиля у пациенток в постме-

нопаузе, или дислипидемия. Хорошо известно, что дисбаланс внутри липидного спектра, а именно повышение содержания атерогенных (общий холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)) и снижение содержания антиатерогенных компонентов, приводит к атеросклеротической деформации сосудистой стенки и развитию на месте дефекта в дальнейшем обтурирующего тромба. Конечно же, это также связано с возраст-индуцированной гипоестрогенией, роль которой в развитии дислипидемии ни в коей мере нельзя недооценивать. В этой связи необходимо упомянуть крупный метаанализ H. Li и соавт. (2021), основанный на результатах 18 перекрестных и двух когортных исследований, в которые вошли 5652 женщины в постменопаузе и 7825 женщин в пременопаузе. В ходе статистического анализа было выявлено, что концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у женщин в постменопаузе не отличалась от таковой во второй группе (SMD = -0,053, 95% ДИ 0,171–0,066,  $p = 0,383$ ), однако различия в содержании других компонентов липидного спектра были весьма весомыми. Так, у женщин постменопаузального возраста отмечалось статистически значимое повышение проатерогенных липидов: ЛПНП (SMD = 0,507, 95% ДИ 0,373–0,642,  $p < 0,001$ ), ТГ (SMD = 0,958, 95% ДИ 0,587–1,330,  $p < 0,001$ ) и концентрации общего ХС (SMD = 0,563, 95% ДИ 0,415–0,711,  $p < 0,001$ ) [13]. Таким образом, полученные результаты подтверждают существенное влияние постменопаузальной гипоестрогении на развитие липидной дисрегуляции, что доказывает значимое влияние КС на развитие последующих сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных. Важно отметить, что в данном случае ключевую роль играет не только качество жизни пациентки, но и ее потенциальные риски, что вносит еще большую ясность в вопрос необходимости терапии КС у пациенток, имеющих даже его начальные проявления.

### Диагностика и терапевтические подходы к лечению менопаузальных расстройств

Учитывая вышесказанное, важно отметить, что КС является крайне многокомпонентным и включает в себя множество нозологий. Исходя из этого, тактика диагностического менеджмента должна быть строго персонализированной и комплексной, что позволит выявить не только первопричину обращения за медицинской помощью, но и потенциальные предикторы осложнений КС.

Диагностический арсенал КС является весьма обширным и включает оценку жалоб и сбор анамнеза пациентки, ряд лабораторных и инструментальных показателей, а также результаты физикального осмотра и использование специфических оценочных шкал. Однако мы коснемся ключевых нозологических фенотипов КС и укажем диагностический минимум для их успешной верификации.

Ключевым методом, позволяющим верифицировать нейровегетативную симптоматику, служит оценка

жалоб пациентки, среди которых наиболее характерными являются приливы жара, ознобы и ночная потливость. Кроме того, весьма значимо использование специфических оценочных шкал. В настоящее время наиболее информативной и дополненной системой оценки тяжести КС является шкала Грина, включающая не только вазомоторные симптомы, но и ключевые паттерны психоэмоциональных девиаций, а также оценку сексуальной активности и артро- и миалгий (табл. 1) [7]. Важно отметить, что показатели шкалы позволяют не только комплексно оценить имеющиеся симптомы, но и объективизировать полученные данные. Исходя из этого, данная шкала включена в отечественные клинические рекомендации и должна быть оценена у всех женщин с признаками КС для их эффективной клинической стратификации [14]. Результат 1–11 баллов свидетельствует о КС легкой степени тяжести, 12–19 баллов – о среднетяжелом КС, 20 баллов и более – о КС тяжелой степени. Кроме того, необходимо упомянуть, что в ходе оценки перечисленных симптомов с высокой степенью вероятности можно определить наличие той или иной нозологической формы КС: в случае получения 10 и более баллов в 1–11 вопросах можно констатировать наличие тревожно-депрессивных расстройств, если при оценке 12–18 пунктов сумма баллов составила 6 и более, то у пациентки имеются различные соматические расстройства, а для подтверждения вазомоторного синдрома необходимо получить 4 балла и более в 19–20 вопросах. Оценка качества сексуальной жизни по шкале Грина также возможна (вопрос № 21), однако важно отметить, что данный показатель лишь позволяет обратить внимание на наличие расстройств в сексуальной сфере, чтобы в дальнейшем перейти на более углубленную шкалу оценки сексуальной жизни для их подтверждения.

Таблица 1. Шкала Грина

	0	1	2	3
1	Учащенное или усиленное сердцебиение			
2	Ощущение напряженности и нервозности			
3	Расстройство сна			
4	Повышение возбудимости			
5	Панические приступы			
6	Трудность сосредоточения			
7	Чувство усталости или отсутствия энергии			
8	Потеря интереса ко многим вещам			
9	Чувство грусти или депрессии			
10	Приступы слезливости			
11	Раздражительность			
12	Головокружение или обморочное состояние			
13	Ощущение давления или стеснения в голове или иных органах			
14	Онемение или покалывание различных органов			
15	Головные боли			
16	Боли в мышцах и суставах			
17	Онемение стоп или ног в целом			
18	Тяжесть при дыхании			
19	Приливы			
20	Ночная потливость			
21	Снижение или отсутствие сексуальной активности			

При верификации генитоуринарного менопаузального синдрома следует также опираться прежде всего на характерные жалобы пациенток. Однако наиболее весомым является прямая визуализация признаков ВВА в ходе специального гинекологического исследования. Со стороны наружных половых органов отмечаются следующие изменения: выраженное снижение объема малых и больших половых губ, атрофия эпителиального компартмента, а также деформация вульварного кольца [7]. Наиболее информативным методом верификации ГУМС, кроме стандартного обследования, включающего оценку эластичности, влажности слизистой оболочки влагалища, характера трансудата вагинальной стенки, а также ее целостности, является определение рН среды. На основании данных показателей проводится стратификация пациенток по шкале G. Bachmann (1995), согласно которой 1 балл соответствует высшей степени ВВА, 2 балла – выраженной степени, 3 балла – умеренной, 4 балла – незначительной степени. Пять баллов согласно данной шкале характеризуют нормальное состояние эпителиального компартмента вагинальной стенки (табл. 2) [15].

Самые серьезные проявления КС нередко остаются скрытыми и протекают латентно, долго не вызывая существенного дискомфорта и снижения качества жизни. Однако манифестация этих проявлений (в частности, остеопороза и ССЗ) может быть фатальной. Исходя из этого, ключевыми диагностическими подходами к верификации данных расстройств служат инструментальные и лабораторные методы.

Так, при остеопорозе наиболее информативны определение сывороточной концентрации 25-ОН витамина D с целью выявления его дефицита и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с последующей оценкой T-критерия согласно классификации ВОЗ: нормальная минеральная плотность костной ткани соответствует значению T-критерия от +2,5 до -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы (ПКМ), остеопения верифицируется при отклонении T-критерия от -1 до -2,5, а остеопороз диагностируется в случае T-критерия, смещенного на -2,5 и менее стандартных отклонений от ПКМ [14].

С целью предупреждения ССЗ и выявления факторов риска сердечно-сосудистых осложнений необходимо

уточнение анамнеза и жалоб пациентки, определение уровня артериального давления (АД), окружности талии, подсчет индекса массы тела, а также проведение анализа крови на липидный спектр (ЛПВП, ЛПНП, ХС, ТГ). Также в ходе стандартного обследования необходимо определение гликемии натощак и гормонов щитовидной железы для выявления эндокринно-метаболических нарушений. Все остальные диагностические процедуры проводятся исходя из конкретных жалоб пациентки и оценки ее соматического статуса.

Таким образом, в компетенции и обязанности акушера-гинеколога входит обследование и других органов и систем с целью построения грамотного диагностического алгоритма, осуществления эффективного междисциплинарного подхода в клиническом менеджменте и предикции ряда фатальных событий, в том числе сердечно-сосудистых.

При верификации менопаузальных расстройств клиницист обязан незамедлительно назначить таргетную терапию. И здесь крайне важно обозначить границы допустимости «золотого стандарта» терапии КС – МГТ. По результатам ряда научных исследований, МГТ имеет редуцирующее влияние на целый спектр климактерических расстройств: вазомоторные симптомы, бессонницу, остеопению, психоэмоциональные расстройства, способствует профилактике развития сахарного диабета 2-го типа, а также других эндокринно-метаболических нарушений и ССЗ [16]. Из этого вытекают и показания к назначению МГТ: вазомоторные симптомы, психоэмоциональные нарушения, профилактика и лечение остеопороза, а также снижение качества жизни, в том числе из-за ассоциированных с менопаузой и других симптомов. Вместе с тем абсолютными противопоказаниями к назначению МГТ являются кровотечения из половых путей неясного генеза, рак молочной железы, острые и хронические заболевания печени, тромбоемболические состояния, миома матки с субмукозной локализацией узлов, эстрогензависимые новообразования репродуктивных органов, полип эндометрия, аллергия на компоненты МГТ, кожная порфирия, а также гестагензависимые новообразования (менингиома и др.) [14].

В отсутствие противопоказаний необходимо определить режим и путь введения МГТ. Существуют

Таблица 2. Индекс вагинального здоровья по G. Bachmann [1995]

Индекс		Характеристики эпителия				
Баллы	Изменения	Эластичность	Влажность	Трансудат	Целостность	рН
1	Высшая степень	Нет	Выраженная сухость, воспаление	Нет	Петехии, кровоточивость	> 6,1
2	Выраженные	Слабая	Выраженная сухость, нет воспаления	Скучный, поверхностный, желтый	Кровоточивость при контакте	5,6–6,0
3	Умеренные	Средняя	Минимальная	Поверхностный, белый	Кровоточивость при соскабливании	5,1–5,5
4	Незначительные	Хорошая	Умеренная	Умеренный, белый	Нерыхлый, тонкий, целый	4,7–5,0
5	Нет (норма)	Отличная	Нормальная	Достаточный, белый	Норма	< 4,6



три основных режима МГТ: монотерапия эстрогенами (только при удаленной матке, но не по поводу аденомиоза), комбинированная терапия в циклическом режиме (в фазе менопаузального перехода или перименопаузы) и комбинированная эстроген/гестагенная терапия в непрерывном режиме (в постменопаузе) [17].

При выборе пути введения МГТ необходимо учитывать ряд клинических обстоятельств, в том числе пожелания самой пациентки. Основными путями введения являются пероральный и трансдермальный. Однако важно отметить, что имеются данные и о персонализации выбора пути введения МГТ исходя из коморбидного фона пациентки. Так, у пациенток с выявленными факторами риска ССЗ (ожирение, дислипидемия и т.д.) необходимо сделать выбор в пользу трансдермальной доставки эстрогенов [18].

«Золотым стандартом» лечения ГУМС в настоящее время является локальная гормональная терапия эстрогенами. Данный метод основывается на прямом воздействии на патогенетический каскад ВВА и не действует системно. Так, на основании данных ряда научных исследований, включенных в недавний систематический обзор, было доказано, что локальная гормональная терапия способствует достоверной редукции ключевых паттернов клинической картины ВВА по сравнению с плацебо: снижение выраженности сухости влагалища, дизурии и диспареунии. Установлена положительная динамика при воздействии топическими эстрогенами за счет увеличения толщины эпителиального пласта вагинальной стенки, смещения рН в кислую сторону, а также нормализации биоценоза [19]. Однако при наличии абсолютных противопоказаний к локальной гормональной терапии вектор клинического менеджмента может сместиться в сторону лубрикантов, основанных на ряде растительных компонентов, успешно используемых для купирования ключевых клинических паттернов ГУМС, что обуславливает широкий охват терапией большинства пациенток. Таким образом, спектр позитивных влияний МГТ обуславливает широкую распространенность данного метода лечения, а его прямое патогенетическое действие способствовало его использованию как метода лечения ВВА первой линии. Кроме того, мы располагаем и альтернативными методами терапии урогенитальной атрофии, что позволяет нам не обделять вниманием женщин, имеющих абсолютные противопоказания к использованию локальных гормональных препаратов.

### Негормональная терапия менопаузальных расстройств: «второе дыхание» anti-age медицины

В рамках данной статьи подробнее остановимся на альтернативных методах лечения не локальных, а преимущественно системных проявлений КС (вазомоторных симптомов, бессонницы, эмоциональной лабильности, а также тревожно-депрессивных состояний). Ведь если с пациентками, не имеющими четких противопоказаний к МГТ, все предельно ясно, то вопрос

в отношении контингента женщин с их наличием или с так называемой гормонофобией по сей день остается открытым и весьма контрверсионным. Длительное время мировое фармакологическое сообщество занимается разработкой альтернативного, эстроген-имитирующего метода лечения климактерических расстройств. Ключевыми составляющими данных препаратов являются растительные компоненты, имитирующие физиологическое действие эстрогенов, за исключением его пролиферативного компонента, что обуславливает более широкий диапазон возможностей у пациенток с ССЗ в анамнезе, с гиперпролиферативными болезнями репродуктивных органов, тяжелыми заболеваниями печени, гормонофобией с целью купирования симптомов КС и повышения качества жизни. В этой связи рассмотрим ключевые особенности одного из представителей данного фармакологического контингента, а именно лекарственного препарата **Неоклимсал**<sup>®</sup>, хорошо знакомого российскому гинекологическому сообществу уже долгое время. В состав данного лекарственного препарата входят как экстракты лекарственных растений (*Atropa belladonna*, *Cimicifuga racemosa*, *Strychnos ignatii*), так и экстракты, полученные от животных (*Lachesis mutus*, *Sepia officinalis*).

В исследовании В.П. Сметник и соавт. (2004) были изучены ключевые терапевтические эффекты Неоклимсала на редукцию климактерических расстройств. В исследование вошли 80 пациенток с выраженными вазомоторными и психоэмоциональными нарушениями, которые принимали **Неоклимсал**<sup>®</sup> по 8 гранул три раза в день под язык за 30 минут до еды. Уже через две недели после начала терапии у большинства пациенток отмечалось снижение раздражительности. Через месяц чувство раздражительности существенно уменьшилось у 38% пациенток, а у 47% полностью исчезло; вазомоторная симптоматика снизилась у 72% пациенток, а у 23% была полностью редуцирована; головные боли уменьшились у 42% пациенток и полностью исчезли у 38%; у всех пациенток отмечалось выраженное улучшение сомнологических показателей (у всех пациенток отмечался более глубокий сон), а полная нормализация сна наступила у 65% женщин. Кроме того, **Неоклимсал**<sup>®</sup> оказал значительный протективный эффект в отношении ССЗ, способствуя нормализации показателей АД: колебания АД снизились у 62% женщин, а у 35% вовсе не отмечались. При этом в ходе лечения ни у одной пациентки не зарегистрировано негативных побочных эффектов и аллергических реакций [20]. Таким образом, отечественные коллеги продемонстрировали благоприятный профиль эффективности и безопасности хоть и не нового, но вместе с тем обладающего рядом терапевтических перспектив препарата **Неоклимсал**<sup>®</sup>, который с успехом может быть использован в клиническом менеджменте пациенток, имеющих ограничения к МГТ.

Рассмотрим особенности состава данного препарата и представим доказательную базу каждого компонента.

Началом нашего «доказательного досье» послужит описание одного из самых известных в фармакологической науке растений – белладонны, или красавки обыкновенной. Данное растение содержит целый спектр алкалоидов (атропин, гиосцин, скополамин, кверцетин и др.). Однако в контексте данной статьи наиболее значимы алкалоиды тропанового ряда, которые являются конкурентными антагонистами всех подтипов мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (mAChR M<sub>1</sub>–M<sub>5</sub>). Важно отметить, что M<sub>1</sub>-подтип рецепторов является «возбуждающим» и локализуется преимущественно в центральном и периферическом отделах нервной системы. Подтипы M<sub>4</sub> и M<sub>5</sub> также локализуются преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС) и обеспечивают процессы синхронизации возбуждения. M<sub>2</sub>-холиновые рецепторы обнаруживаются в кардиомиоцитах и являются ингибирующими в отношении сердечной деятельности. M<sub>3</sub>-подтип рецепторов присутствует в большинстве гладких мышц (желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, бронхи, сосуды), вызывая их сокращение, а также в большинстве желез (в том числе потовых), повышая их секрецию [21]. Однако в рамках менопаузальных расстройств, в частности вазомоторных симптомов и различных психоэмоциональных расстройств, наибольший интерес представляют M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> и M<sub>5</sub>. Очевидно, что блокада этих рецепторов приведет к блокированию ключевых паттернов, лежащих в основе патогенеза менопаузальных нарушений, а именно к сужению сосудов, а также угнетению нервных центров, ответственных за гипертермию и тревожные состояния. Отдельные представители алкалоидов белладонны тропанового ряда (например, скополамин) обладают регулирующим действием на ЦНС, сосудосуживающим и антисекреторным эффектами (в частности, в потовых железах), что обуславливает их потенциальное использование в качестве седативного и спазмолитического компонента с целью терапии психоэмоциональных расстройств, а также для купирования приливов, ознобов и потливости у женщин в постменопаузе. Доказательная база использования алкалоидов белладонны в качестве монотерапии менопаузальных расстройств на данный момент отсутствует, однако есть ряд клинических исследований, доказывающих эффективность использования данных веществ в комбинации с эрготамином и фенобарбиталом.

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 72 пациентки с менопаузальными расстройствами ежедневно получали по две таблетки препарата, содержащего алкалоиды белладонны, фенобарбитал и эрготамин. Через 6 недель использования данной комбинации у 66% пациенток редуцировался ряд менопаузальных симптомов (беспокойство, приливы, бессонница, головная боль и головокружения), в то время как в группе плацебо данные симптомы отсутствовали у 24% пациенток,

при этом различия были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Важно отметить, что и в последующем при использовании данной комбинации отмечалась строгая положительная тенденция в отношении редукции данных симптомов в экспериментальной группе: 82% против 36% в группе плацебо. Также необходимо упомянуть, что серьезных побочных эффектов выявлено не было [22].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое проводилось в течение 8 недель с использованием того же лекарственного препарата, было выявлено значимое снижение количества жалоб у пациенток обеих групп, однако на второй и четвертой неделях использования указанной комбинации число жалоб было достоверно меньше в группе, использующей лекарственный препарат [23].

Таким образом, вышеуказанные исследования демонстрируют позитивный профиль эффективности комбинированной терапии менопаузальных расстройств, включающей алкалоиды белладонны. Описанные нами фармакодинамические эффекты данной группы веществ также подкрепляют полученные результаты своим патогенетическим обоснованием, что обуславливает включение белладонны в качестве одного из компонентов комбинированной альтернативной терапии менопаузальных расстройств.

Следующим компонентом, угнетающим центральные патогенетические паттерны приливов и тревожно-депрессивных расстройств и потенцирующим эффекты алкалоидов белладонны, является яд гремучей змеи (*Lachesis mutus*). Ключевым механизмом действия данного компонента является восстановление баланса центральных нейротрансмиттеров, а именно норадренергической и серотонинергической систем, играющих ключевую роль в развитии вышеуказанных нарушений [24]. Эффективность данного компонента в отношении редукции менопаузальных расстройств доказана в ряде исследований. Так, весьма информативным является многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование J.C. Colau и соавт. (2012), в которое вошли две группы пациенток: в первой группе ( $n = 50$ ) пациенткам назначали препарат, основанный на комбинации растительных компонентов и *Lachesis mutus*, пациентки второй группы ( $n = 51$ ) получали плацебо. Согласно результатам исследования, частота приливов в первой группе была достоверно ниже, чем в группе плацебо ( $88,2 \pm 6,5$  против  $107,2 \pm 6,4$ ;  $p = 0,0411$ ), что подтверждает высокую эффективность препаратов, содержащих *Lachesis mutus*, в отношении купирования вазомоторных симптомов [25]. В проспективном исследовании M.F. Bordet и соавт. с участием 438 пациенток (средний возраст 55 лет), принимавших препараты на основе *Lachesis mutus*, установлено статистически значимое снижение частоты приливов в течение дня и ночью (снижение на 3,6 балла согласно десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ),  $p < 0,001$ ),

Одним из перспективных негормональных препаратов с комплексным действием в отношении менопаузальных расстройств является Неоклимсал<sup>®</sup>, содержащий экстракты лекарственных растений и экстракты, полученные от животных. Неоклимсал<sup>®</sup> способствует купированию вазомоторных симптомов, бессонницы, эмоциональной лабильности, а также тревожно-депрессивных состояний

а также существенное улучшение качества жизни, в том числе психоэмоционального статуса (снижение на 3,8 балла по ВАШ,  $p < 0,001$ ). При этом 90% женщин сообщили об уменьшении или полном исчезновении вышеуказанных симптомов в течение 15 дней после начала терапии [26]. Таким образом, *Lachesis mutus* успешно зарекомендовал себя в качестве компонента с высоким профилем эффективности и безопасности в отношении купирования приливов и психоэмоционального дистресса у женщин постменопаузального возраста, что обосновывает целесообразность его включения в состав комбинированных препаратов для лечения вышеуказанных расстройств.

Следующим не менее важным компонентом в составе поликомпонентного негормонального препарата, обладающим селективностью в отношении менопаузальных расстройств центрального генеза, является экстракт растения с интригующим названием «бобы Святого Игнация», или *Strychnos ignatii*. Доказательная база использования данного растения в лечении климактерических симптомов основывается на результатах клинических исследований, изучавших эффективность этого компонента в рамках комбинированной терапии менопаузальных расстройств. Согласно имеющимся данным, экстракт *Strychnos ignatii* обладает рядом позитивных эффектов в отношении купирования признаков клинической депрессии, лабильности настроения, плаксивости и мигрени [27]. В этой связи необходимо упомянуть о результатах исследования, в которое вошли 100 пациенток в возрасте 50–55 лет с менопаузальными расстройствами, разделенных на три группы: пациентки первой группы ( $n = 30$ ) в течение трех месяцев принимали фитопрепарат на основе экстракта *Strychnos ignatii*, пациентки второй группы ( $n = 34$ ) получали монотерапию препаратом на основе экстракта валерианы и семян гриффонии, пациентки третьей группы ( $n = 36$ ) – сочетанную терапию двумя вышеуказанными препаратами в течение того же времени. По результатам исследования, у пациенток всех трех групп отмечалось достоверное снижение уровня тревожности и распространенности нарушений сна ( $p < 0,001$ ). При этом в группе пациенток, получавших терапию на основе экстракта *Strychnos ignatii*, данные показатели оказались наименьшими [28]. Указанные результаты под-

тверждают высокий профиль эффективности препарата, содержащих в составе экстракт бобов Святого Игнация, в отношении редукции психоэмоциональных расстройств у женщин в постменопаузе.

Наиболее значимый компонент в составе негормонального препарата **Неоклимсал<sup>®</sup>** – экстракт растения *Cimicifuga racemosa*. Мировое гинекологическое сообщество уже хорошо знакомо с данным экстрактом, ведь он является одним из главных представителей группы фитоэстрогенов, который используется в качестве альтернативного метода лечения менопаузальных расстройств в роли монокомпонента. Кроме того, экстракт цимицифуги является, пожалуй, единственным компонентом, в отношении которого проводилось такое большое количество клинических исследований. Важно отметить, что немалое количество фитоэстрогенов поступает в организм с пищей. Кроме того, данная группа веществ обладает выраженными кумулятивными свойствами, а их содержание в биологических жидкостях может превышать концентрацию эндогенных эстрогенов в 5000 раз. Согласно информации, представленной на конгрессе FIGO (Чили, 2003 г.), употребление 64 г фитоэстрогенов в стандартном дневном рационе может существенно сгладить менопаузальные симптомы, а в ряде случаев полностью их редуцировать [17].

В проспективном исследовании M. Guida и соавт. (2021) приняли участие 163 пациентки, которых разделили на две группы: пациентки первой группы ( $n = 83$ ) в течение трех месяцев получали препарат на основе экстракта *Cimicifuga racemosa*, а остальные 80 пациенток составили группу контроля. В ходе исследования у пациенток изучаемой группы на фоне терапии в сравнении с группой контроля отмечалось достоверное снижение распространенности вазомоторных симптомов, нарушений сна и раздражительности в течение одного (95% ДИ 9,49–11,88,  $p < 0,001$ ) и всех трех месяцев терапии (95% ДИ 18,77–22,33,  $p < 0,001$ ) [29].

Важно отметить результаты недавнего метаанализа С. Castelo-Branco и соавт. (2021), основанного на результатах 35 клинических исследований, в том числе 16 рандомизированных. Суммарно в исследование вошли 43 759 пациенток, 13 096 из которых в качестве терапии менопаузальных расстройств получали экстракт *Cimicifuga racemosa*. Согласно результатам

всех исследований, включенных в метаанализ, использование данного фитоэстрогена продемонстрировало высокий профиль эффективности и безопасности в отношении купирования менопаузальных симптомов в сравнении с группами плацебо ( $p < 0,05$  во всех включенных исследованиях). Кроме того, важно отметить, что экстракт цимицифуги по эффективности был сопоставим с трансдермальной формой эстрадиола или тиболоном и имел более благоприятное соотношение польза/риск в сравнении с последним [30].

Пятый компонент в составе поликомпонентного негормонального препарата – экстракт, получаемый путем переработки европейских каракатиц (*Sepia officinalis*), – хотя и не относится к группе фитоэстрогенов, однако обладает выраженными эстрогеноподобными свойствами. В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании J. Gupta и соавт. (2019), в которое вошли 53 пациентки, принимавшие данный экстракт в качестве альтернативной терапии менопаузальных расстройств, у 37 пациенток отмечалось выраженное снижение психоэмоционального дистресса, у 14 – умеренное, а у двух пациенток – легкое снижение менопаузальных симптомов. Важно отметить, что показатель распространенности менопаузальных симптомов после проведенной терапии оказался значимо ниже, чем таковой до начала лечения ( $p < 0,05$ ). Кроме того, крайне интересным оказалось влияние экстракта *Sepia officinalis* на липидный спектр крови. Так, у 12 пациенток существенно повысился показатель антиатерогенной фракции липопротеинов (ЛПВП) ( $p = 0,024$ ), а уровни атерогенных липидов (ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности) были снижены у 8 и 7 пациенток соответственно [31]. Таким образом, экстракт *Sepia officinalis* также демонстрирует высокий профиль эффективности в отношении купирования менопаузальных расстройств, что способствует потенцированию эффектов фитоэстрогенов в составе препарата **Неоклимсал®** для успешной редукции клинической симптоматики.

### Драма, завершающаяся хеппи-эндом

Таким образом, каждая женщина имеет свой строго ограниченный «овариальный лимит», истощение которого неизбежно происходит в определенный момент, именуемый менопаузой. Итогом этого является то, что женщина переходит из репродуктивного «лета» в период менопаузальной «осени». Так в чем же главная задача клинициста? А она заключается в одном – сделать этот переход максимально сглаженным. Ведь мы должны противостоять сложившимся стереотипам о том, что все менопаузальные расстройства являются закономерными и их нужно принять как «данное». Важность этого вопроса трудно переоценить, ведь на сегодняшний день постменопаузальный период занимает значительную долю жизни женщины (около 40%), что обуславливает высокую актуальность изучения терапевтических подходов к купированию

менопаузальных расстройств, негативно сказывающихся на качестве жизни пациенток. Однако, несмотря на все имеющиеся инновации и широкий диапазон лекарственных препаратов для редукции менопаузальных симптомов, охват терапией по-прежнему остается на низком уровне, что приводит к стремительному снижению суммарного показателя качества жизни женщин и соматического здоровья в целом.

Безусловно, в настоящее время мы можем обеспечить плавность этого «летне-осеннего» перехода благодаря наличию в нашем арсенале МГТ, имеющей высокий уровень доказательств эффективности и безопасности. Однако она имеет ряд абсолютных противопоказаний, что обуславливает ограниченность ее использования у множества пациенток. Кроме того, нельзя обойти вниманием пациенток, находящихся в периоде «medical examination» или страдающих так называемой гормонофобией, которая, к сожалению, на данный момент приобрела характер эпидемии среди женщин всего мира. В этой связи мы рассмотрели возможности негормональной терапии менопаузальных расстройств.

Одним из наиболее перспективных негормональных препаратов с комплексным/полипотентным действием является **Неоклимсал®**, содержащий пять ключевых компонентов, дополняющих друг друга. Так, экстракт *Atropa belladonna* способствует купированию вазомоторных симптомов и тревожно-депрессивных расстройств; *Cimicifuga racemosa* за счет мощного эстрогеноподобного эффекта приводит к комплексному блокированию ключевых паттернов всех перечисленных менопаузальных расстройств; *Lachesis mutus* предотвращает развитие ментального дистресса и оказывает выраженный седативный эффект; экстракт *Sepia officinalis* также оказывает эстрогеноподобное действие, но в дополнение к этому способствует нормализации эстетических показателей, предотвращая сухость слизистых оболочек, выпадение волос, а также дряблость кожи; *Strychnos ignatii* способствует редукции тревожно-депрессивных состояний и успешно купирует сомнологические нарушения. Таким образом, каждый «музыкант» этого «оркестра» играет исключительно важную роль в создании симфонии качества жизни.

В заключение подчеркнем, что в данный момент времени возможности альтернативной терапии менопаузальных расстройств существенно расширились. Теперь она позволяет успешно купировать любые их проявления, начиная с нейровегетативной симптоматики и заканчивая нарушениями эндокринно-метаболического профиля, что способствует повышению качества жизни пациенток. Постменопауза – это тот период жизни женщины, когда «любая музыка должна звучать без фальши». И именно благодаря таким препаратам, как **Неоклимсал®**, мы можем совершенно точно сказать, что осень – не лета конец, а начало новой весны.



# НЕОКЛИМСАЛ®

ГОРМОНЫ В ГАРМОНИИ!



5 ● ● ● ● ●  
компонентов  
устраняют  
ВСе СИМПТОМЫ  
менопаузы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

## Литература

- Parish S.J., Nappi R.E., Krychman M.L. et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int. J. Womens Health*. 2013; 5: 437–447.
- Улумбекова Г.Э., Прохоренко Н.Ф., Гинойан А.Б., Калашникова А.В. Системный подход к достижению общенациональной цели по увеличению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 году. *Экономика. Налоги. Право*. 2019; 12 (2): 19–30.
- Малеева К.П., Рустамов М.Р., Сатаров И.А. и др. Женщина в менопаузе: важное о климактерическом синдроме. Менопауза как фактор кардиоваскулярного риска. *Научные горизонты*. 2020; 1: 129–138.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимовна Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома. *РМЖ*. 2018; 26 (2–1): 8–12.
- Thurston R.C., Aslanidou Vlachos H.E., Derby C.A. et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J. Am. Heart Assoc*. 2021; 10 (3): e017416.
- Мокрова М.Ю., Липатова Л.Н. Современные тенденции развития человеческого потенциала России. Россия: тенденции и перспективы развития. 2019; 14 (1): 317–321.
- Scavello I., Maseroli E., Di Stasi V., Vignozzi L. Sexual health in menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (9): 559.
- Auriemma R.S., Scairati R., Del Vecchio G. et al. The vaginal microbiome: a long urogenital colonization throughout woman life. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021; 11: 686167.
- The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27 (9): 976–992.
- Min S.H., Yang Q., Min S.W. et al. Are there differences in symptoms experienced by midlife climacteric women with and without metabolic syndrome? A scoping review. *Womens Health (Lond.)*. 2022; 18: 17455057221083817.
- Кострома Я.В., Беляева Е.Н., Хазова Е.Л. и др. Оценка выраженности климактерического синдрома и особенности психосоматического статуса. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68 (1): 13–20.
- Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса. *Вятский медицинский вестник*. 2017; 1 (53): 7–15.
- Li H., Sun R., Chen Q. et al. Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis. *Hormones*. 2021; 20 (1): 49–59.
- Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Федеральные клинические рекомендации. 2021.
- Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995; 22 (Suppl.): S1–S5.
- Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019; 8: 212551.
- Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки по эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2020.
- Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117: 6–10.
- Biehl C., Plotsker O., Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019; 26 (4): 431–453.
- Сметник В.П., Чернуха Г.Е., Марченко Л.А. Отчет о клиническом применении комплексного гомеопатического лекарственного средства «Неоклимсал» при климактерическом синдроме. 2004.
- Maurya V.K., Kumar S., Kabir R. et al. Dark classics in chemical neuroscience: an evidence-based systematic review of belladonna. *ACS Chem. Neurosci*. 2020; 11 (23): 3937–3954.
- Lebherz T., French L. Nonhormonal treatment of the menopausal syndrome. A double-blind evaluation of an autonomic system stabilizer. *Obstet. Gynecol*. 1969; 33 (6): 795–799.
- Bergmans M., Merkus J., Corbey R. et al. Effect of Bellergeral Retard on climacteric complaints: a double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas*. 1987; 9 (3): 227–234.
- Cassilhas A.B., Nascimento A.L.P., dos Santos J.N. et al. Homeopathy in the treatment of climacteric changes. *Braz. J. Health Rev*. 2021; 4 (6): 28287–28299.
- Colau J.C., Vincent S., Marijnen P., Allaert F.A. Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs R. D*. 2012; 12 (3): 107–119.
- Bordet M.F., Colas A., Marijnen P. et al. Treating hot flashes in menopausal women with homeopathic treatment – results of an observational study. *Homeopathy*. 2008; 97 (1): 10–15.
- Van den Meerschaut L., Sünder A. The homeopathic preparation *Nervoheel N* can offer an alternative to lorazepam therapy for mild nervous disorders. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2009; 6 (4): 507–515.
- Татарчук Т., Ефименко О.О., Занько О.В. Nonhormonal therapy of climacteric disorders. *Репродуктивная эндокринология*. 2016; 30: 75–80.
- Guida M., Raffone A., Travaglio A. et al. *Cimicifuga racemosa* isopropanolic extract for menopausal symptoms: an observational prospective case-control study. *Gynecol. Endocrinol*. 2021; 37 (12): 1132–1137.
- Castelo-Branco C., Gambacciani M., Cano A. et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence. *Climacteric*. 2021; 24 (2): 109–119.
- Gupta J., Das B.R. An analysis of the efficacy of *Sepia officinalis* in the management of distress during climacteric years. *Indian J. Integr. Med*. 2019; 1 (1): 14–18.

# XIX московский городской съезд эндокринологов

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ 2023

31 марта – 2 апреля

здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36



## ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Московская  
ассоциация  
эндокринологов



## В ПРОГРАММЕ

- Инновационные схемы лечения пациентов с эндокринными патологиями
- Новые возможности профилактики развития эндокринных патологий и их осложнений
- Современные клинические рекомендации
- Междисциплинарное взаимодействие
- Вопросы организации работы эндокринологической службы

## ПРИГЛАШАЕМ

Эндокринологов, терапевтов, кардиологов,  
нефрологов, гематологов, хирургов и врачей  
других специальностей

**ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**  
на сайте [endo.moscow](http://endo.moscow)



## ОРГАНИЗАТОР

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127030, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный),  
(499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: [info@imfd.ru](mailto:info@imfd.ru). Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕСТОСТЕРОН-РЕСТОРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, Е.А. Греков<sup>2</sup>, А.В. Смирнов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль

<sup>2</sup> Клиника «Hormone-Life», Москва

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

### Адрес для переписки:

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

### Ключевые слова:

гипогонадизм (дефицит тестостерона), тестостерон-ресторативная терапия, тестостерон-заместительная терапия, экзогенный тестостерон, тестостерон-стимулирующая терапия, эндогенный тестостерон, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), гонадотропины, тестостерон-модулирующая терапия, ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР)

### Резюме

Тестостерон является основным андрогеном у мужчин и критически необходим для обеспечения широкого спектра биологических процессов в мужском организме, поэтому мужской гипогонадизм (дефицит тестостерона) представляет реальную угрозу для здоровья и продолжительности жизни мужчин. В данном обзоре рассматриваются различные формы медикаментозной коррекции низкого уровня тестостерона у мужчин, которая в зарубежной литературе получила название «тестостерон-ресторативная терапия». Заместительная терапия экзогенным тестостероном – наиболее частый вариант фармакотерапии симптоматического мужского гипогонадизма. Однако она является палкой о двух концах, создавая риски для фертильности из-за механизмов отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая служит основным регулятором выработки тестостерона и сперматогенеза у мужчин. Альтернативной фармакологической методикой для повышения уровня эндогенного тестостерона и одновременного сохранения функций данной оси регуляции и мужской фертильности является тестостерон-стимулирующая терапия в виде назначения препаратов гонадотропинов. В настоящее время также описаны возможности тестостерон-модулирующей терапии, эффекты которой направлены на обмен метаболитов тестостерона и его рецепторный аппарат (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, или антиэстрогены, ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы андрогеновых рецепторов). Представлена сравнительная характеристика указанных групп препаратов с точки зрения их возможностей коррекции дефицита тестостерона у мужчин, а также описаны некоторые новые перспективные методы восстановления тестостерона у мужчин.

### Для цитирования:

Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В.

Фармакологические варианты тестостерон-ресторативной терапии мужского гипогонадизма в современной клинической практике (обзор литературы). Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 46–57.

DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_46



## PHARMACOLOGICAL VARIANTS OF TESTOSTERONE-RESTORATIVE THERAPY OF MALE HYPOGONADISM IN MODERN CLINICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, E.A. Grekov<sup>2</sup>, A.V. Smirnov<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Medical Center «Tandem-Plus», Yaroslavl  
<sup>2</sup> Clinic «Hormone-Life», Moscow  
<sup>3</sup> City Clinical Hospital No 31, Saint Petersburg

### For correspondence:

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

### Key words:

hypogonadism (testosterone deficiency), testosterone-restorative therapy, testosterone-replacement therapy, exogenous testosterone, testosterone-stimulating therapy, endogenous testosterone, selective estrogen receptor modulators (SERMs), gonadotropins, testosterone-modulating therapy, aromatase inhibitors, selective androgen receptor modulators (SARMs)

### Summary

Testosterone is the main androgen in men and is critically needed to ensure a wide range of biological processes in the male body, therefore male hypogonadism (testosterone deficiency) poses a real threat to men's health and life expectancy. This review examines various forms of medical correction of low testosterone levels in men, which in foreign literature has been called «testosterone-restorative therapy». Replacement therapy with exogenous testosterone is the most frequent variant of pharmacotherapy for symptomatic male hypogonadism. However, it is a double-edged sword, creating risks for fertility due to negative feedback mechanisms in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which is the main regulator of testosterone production and spermatogenesis in men. An alternative pharmacological technique for increasing the level of endogenous testosterone and simultaneously preserving the functions of this axis of regulation and male fertility is testosterone-stimulating therapy in the form of prescribing gonadotropins. Currently, the possibilities of testosterone-modulating therapy are also described, the effects of which are aimed at the exchange of testosterone metabolites and its receptor apparatus (selective estrogen receptor modulators, or antiestrogens, aromatase inhibitors and selective androgen receptor modulators). A comparative characteristic of these groups of drugs is presented in terms of their possibilities for correcting testosterone deficiency in men, and some new promising methods for restoring testosterone in men are described.

### Введение

Тестостерон является основным андрогеном у мужчин и критически необходим для обеспечения широкого спектра биологических процессов в мужском организме, включая репродуктивную и сексуальную функцию, поведение, психоэмоциональную сферу, обмен веществ, композиционный состав тела, регуляцию мочеполовой и костно-мышечной систем, а также функции центральной нервной системы (ЦНС) и познание [1–3]. Мужской гипогонадизм, также известный как синдром дефицита тестостерона (ДТ), определяется как наличие одного или нескольких симптомов, подтвержденных низким уровнем циркулирующего тестостерона (общий уровень тестостерона в сыворотке < 346 нг/дл) [4, 5]. Симптомы ДТ включают снижение либидо, эректильную дисфункцию, бесплодие, уменьшение мышечной массы и силы, уменьшение плотности костной массы, анемию, центральное ожирение, нарушения обмена глюкозы, депрессию, расстройства памяти, настроения, концентрации

### For citation:

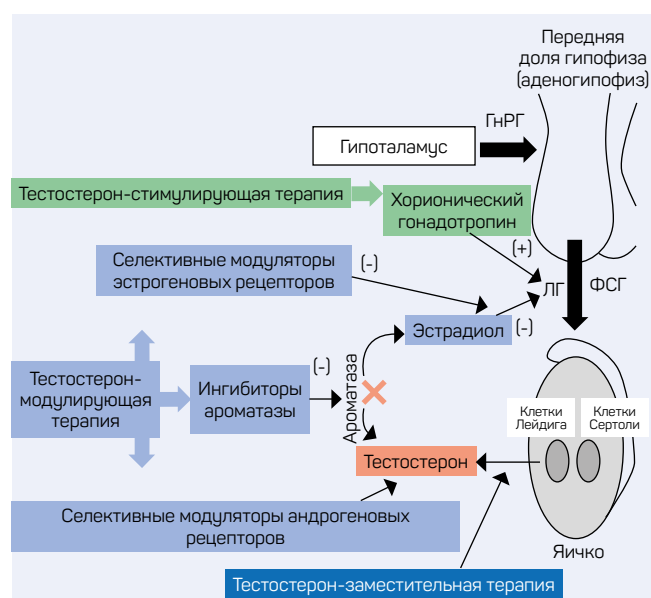
Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Pharmacological variants of testosterone–restorative therapy of male hypogonadism in modern clinical practice (literature review). *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023; (1): 46–57. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_46

внимания и сна [6, 7]. Частота ДТ увеличивается с возрастом, при этом после 30 лет примерно на 1–1,5% ежегодно снижается уровень свободного тестостерона, однако истинная распространенность ДТ остается неизвестной из-за различных пороговых значений его нормального сыровоточного уровня в до сих пор не стандартизированной методологии, применяемой при измерениях уровня гормона в крови различными лабораторными методами диагностики [8–10]. С патофизиологической точки зрения мужской гипогонадизм можно разделить на три главных типа: первичный (гипергонадотропный гипогонадизм), вторичный (гипогонадотропный гипогонадизм) и смешанный (нормогонадотропный гипогонадизм). Первичный гипогонадизм является следствием первичного повреждения клеток Лейдига яичек в результате их заболеваний, травм, аномалий или влияний различных химических и физических гонадотоксинов (синдром Клайнфельтера, опухоли яичек, инфекция, травма, воспаление, влияние медикаментов, профессиональных

вредностей и т.д.). Вторичный гипогонадизм – это ДТ, обусловленный аномалией гипоталамуса или гипофиза, которая нарушает стимуляцию яичек, необходимую для выработки тестостерона (дефекты секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамуса, нарушения секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и/или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофиза, а также гиперпролактинемия). Третьим типом ДТ является так называемый возрастной, или поздний, гипогонадизм, который протекает по механизмам смешанного (нормогонадотропного) гипогонадизма и представляет собой постепенное возрастное снижение уровня общего и/или свободного тестостерона, сопровождающееся различными клиническими симптомами в виде ожирения, сахарного диабета, остеопороза, сердечно-сосудистой патологии и других хронических заболеваний стареющих мужчин, являясь при этом независимым предиктором повышенного риска смертности мужчин от всех причин [11–13]. В этой связи даже у современных скептиков не возникает сомнений в необходимости максимально ранней и полноценной ликвидации симптомов мужского гипогонадизма, поэтому в настоящее время для купирования симптомов любого варианта ДТ у мужчин существует несколько методов медикаментозного восстановления нормального уровня тестостерона, которые получили общее название «тестостерон-ресторативная терапия» [14] (рисунок).

### Тестостерон-заместительная терапия мужского гипогонадизма

Следует помнить, что полный спектр биологического действия тестостерона в организме может быть достигнут только в том случае, если вводимый извне тестостерон в дальнейшем метаболизируется под влиянием ароматазы в эстрадиол и под влиянием 5 $\alpha$ -редуктаз в 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (5 $\alpha$ -ДГТ). По этой причине все современные препараты экзогенного тестостерона для



Фармакологические варианты тестостерон-ресторативной терапии мужского гипогонадизма [14]

проведения тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) являются идентичными натуральному гормону и, соответственно, подвергаются всем вышеописанным видам биотрансформации в организме. Терапия препаратами экзогенного тестостерона началась с конца 30-х гг. XX в., когда была установлена структура тестостерона и произведен его промышленный химический синтез. Наиболее ранними формами тестостерона стали масляные растворы его различных эфиров для внутримышечного введения и таблетки для перорального приема [14]. Тестостерон обычно эффективен при приеме внутрь и хорошо всасывается в кишечнике, но зачастую быстро метаболизируется печенью при своем первичном прохождении из кишечника (энтерогепатическая первичная петля), что делает его пероральный прием неэффективным [15]. В связи с этим с момента промышленного синтеза тестостерона в 1937 г. и вплоть до настоящего времени были разработаны различные формы доставки гормона в организм, включая не только модифицированные пероральные и внутримышечные формы, но и новые уникальные буккальные, трансдермальные (накожные), подкожные и назальные формы тестостерона [14, 15] (табл. 1).

Всесторонний сбор анамнеза, физикальный осмотр и гормональный скрининг при одновременной тщательной оценке показаний/противопоказаний помогают определить потенциальных пациентов – кандидатов для получения ТЗТ. Она необходима, прежде всего, при врожденном или приобретенном первичном (гипергонадотропном) гипогонадизме (первичной тестикулярной недостаточности различного генеза), когда уровень тестостерона в сыворотке крови низкий, а уровень ЛГ высокий. Кроме того, ТЗТ является наиболее распространенным в современной андрологической практике фармакологическим вариантом лечения возрастного, или позднего приобретенного, гипогонадизма у мужчин, характеризующегося неблагоприятными последствиями для их здоровья и продолжительности жизни [16–18]. Однако, назначая ТЗТ, следует помнить, что при введении экзогенного тестостерона секреция ЛГ гипофизом подавляется, что приводит к существенному снижению выработки собственного эндогенного гормона, прежде всего в яичках. Снижение синтеза внутритестикулярного тестостерона приводит к снижению стимуляции сперматогенеза и обратимому мужскому бесплодию в течение всего периода проведения ТЗТ [19]. При этом пациенты и врачи не всегда осведомлены о потенциально неблагоприятном, хотя и в подавляющем большинстве случаев обратимом воздействии ТЗТ на нормальную функцию яичек [20]. Так, P.N. Kolettis и соавт. (2015) обнаружили, что 7% мужчин, проходящих обследование по поводу бесплодия, принимали дополнительный тестостерон, и в этом же исследовании сообщалось о неспособности восстановления сперматогенеза более чем у 20% этих мужчин после прекращения ТЗТ, хотя за это могли быть также ответственны и ранее существовавшие причины нарушения сперматогенеза, не связанные с тестостероном [21]. Однако существует

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных форм экзогенного тестостерона для ТЭТ мужского гипогонадизма [14, 15]

Препараты	Преимущества	Недостатки	Сравнительная эффективность
Пероральный тестостерона ундеканонат (Андриол)	При пероральном приеме обходит метаболизм в печени при первом прохождении из кишечника благодаря алифатической боковой цепи и поглощается непосредственно лимфатической системой, а затем поступает в кровь	<ul style="list-style-type: none"> <li>Требует большая и частая дозировка для имитации физиологического уровня тестостерона (прием 3–4 раза в сутки). При этом концентрацию тестостерона в сыворотке трудно предсказать из-за высокой индивидуальной вариабельности всасывания в кишечнике</li> <li>Риск повышения артериального давления и сердечных осложнений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Небольшое, но значительное повышение систолического артериального давления по сравнению с трансдермальным тестостероном (гель или пластырь)</li> <li>Большее количество побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом, по сравнению с трансдермальным тестостероном (гель или пластырь)</li> </ul>
Буккальный тестостерон (Стриант)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Требует дозировка 2 раза в день для достижения стабильной концентрации тестостерона в сыворотке и имитации высвобождения физиологического циркадного ритма</li> <li>Препарат может быть легко и быстро отменен при необходимости</li> </ul>	Побочные эффекты местного раздражения, воспаления или гингивита у некоторых пациентов	По эффекту превосходит или соответствует трансдермальному тестостерону
Инъекционные формы тестостерона короткого действия: <ul style="list-style-type: none"> <li>тестостерона энантат (Деластерил)</li> <li>тестостерона ципионат</li> <li>тестостерона пропионат</li> <li>тестостерона фенилпропионат</li> <li>тестостерона капронат</li> <li>тестостерона изокапронат (Омнадрен-250, Сустанон)</li> </ul> Инъекционные формы тестостерона длительного действия: тестостерона ундеканонат (Небидо, Авид)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более липофильные, чем другие препараты, что обеспечивает длительное хранение, постепенное высвобождение и длительное присутствие тестостерона в крови</li> <li>Полностью обратимо угнетают секрецию гонадотропинов гипофиза (ЛГ, ФСГ) в период лечения</li> <li>Требуют меньшего количества введений (2–4 раза в 4 недели для препаратов короткого действия или 1 раз в 8–16 недель для препаратов длительного действия)</li> <li>Выгодны с точки зрения фармакоэкономики и преемственности ТЭТ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При применении препаратов короткого действия (эфиров тестостерона) наблюдаются колебания уровня тестостерона, возможны супрафизиологические пики уровня тестостерона в первые дни после инъекции (эффект американских горок), колебания энергии, настроения и либидо</li> <li>При использовании препаратов длительного действия уровень тестостерона длительное время остается в пределах физиологических колебаний</li> <li>Боль, связанная с глубоким внутримышечным введением</li> <li>Местные инфекционные осложнения у пациентов с сахарным диабетом</li> <li>Риск легочной микроэмболии и анафилаксии при применении препарата длительного действия</li> </ul>	По эффективности превосходят другие формы тестостерона
Трансдермальный тестостерон: <ul style="list-style-type: none"> <li>гели (Андрогель, Тестим, Фортеста, Аксирон)</li> <li>пластырь (Андродерм)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Имитирует физиологическое суточное высвобождение тестостерона</li> <li>Полностью не угнетает секрецию гонадотропинов гипофиза (ЛГ, ФСГ) в период лечения</li> <li>Короткая продолжительность действия, позволяющая быстро прекратить лечение в случае необходимости</li> <li>Просты и удобны в использовании, поэтому часто являются выбором первой линии для пациентов, которым требуется восстановление тестостерона (в частности, при возрастном гипогонадизме у мужчин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Требует ежедневное применение</li> <li>Высокая стоимость</li> <li>Побочные эффекты раздражения кожи и потенциальная передача контакта другому человеку (редко)</li> <li>Менее эффективен у мужчин с ожирением, чем инъекционные формы</li> </ul>	Андрогель по эффективности соответствует Андродерму и Стрианту. Тестим по эффективности превосходит Андродерм и Андрогель. <b>Важно!</b> Согласно всем современным рекомендациям по лечению мужского гипогонадизма, при старте ТЭТ у мужчин, ранее никогда не получавших препараты экзогенного тестостерона (ТЭТ), безопасным препаратом выбора должен быть только трансдермальный тестостерон
Подкожный имплант тестостерона (Тестопель)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Требует только имплантация гранул каждые 4–6 месяцев</li> <li>Нет риска передачи контакта</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Необходимость хирургического вмешательства для подкожной имплантации, поэтому обычно эта форма ТЭТ не рекомендуется в качестве лечения первой линии</li> <li>Риск экстружии гранул, инфекции и фиброза</li> </ul>	Неизвестна
Назальный гель тестостерона (Natesto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение риска переноса из-за незаметного места нанесения</li> <li>Неинвазивный и удобный в использовании (гель вводится в ноздри с помощью дозированного насоса, который подает 5,5 мг на одно нажатие)</li> <li>Рекомендуемая дозировка – по одному впрыскиванию в каждую ноздрю 3 раза в день, в результате чего суточная доза тестостерона составляет 33 мг</li> <li>Назальный гель тестостерона не оказывает неблагоприятного воздействия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, поэтому повышает уровень тестостерона, сохраняя при этом показатели ФСГ, ЛГ и эякулята</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Побочные эффекты в виде ринореи, носового кровотечения, назофарингита, синусита</li> <li>Необходимость применения 3 раза в сутки (низкая комплаентность терапии: пациенты могут забывать об очередном введении препарата)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поддержание сперматогенеза у более чем 95% мужчин в отличие от инъекций или гелей</li> <li>Короткая продолжительность действия, частота введения по сравнению с инъекциями тестостерона длительного действия, гелями и гранулами</li> </ul>

Таблица 2. Современные методы лечения, повышающие уровень собственного эндогенного тестостерона [22–24]

Класс препаратов	Механизм действия	Преимущества	Недостатки
Гонадотропины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Имитируют действие эндогенных гонадотропинов на секрецию тестостерона и сперматогенез в яичках</li> <li>Основное показание – гипогонадотропный гипогонадизм, когда необходимо сохранить выработку тестостерона и сперматогенез</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Успешны в лечении гипогонадизма у мужчин при сохранении параметров экулята, внутритестикулярного тестостерона и фертильности</li> <li>Полезны для сохранения сперматогенеза у мужчин, подвергающихся экзогенной ТЗТ, путем поддержания внутритестикулярных уровней тестостерона</li> </ul>	Побочные эффекты: гинекомастия, головная боль, усталость и изменения настроения, парадоксальное ухудшение сперматогенеза
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Смешанные свойства агониста/антагониста эстрогенов в разных тканях</li> <li>В гипофизе действуют как антагонисты, стимулируя высвобождение ЛГ и ФСГ, которые стимулируют как выработку тестостерона, так и сперматогенез</li> </ul>	Успешны в лечении азооспермии, олигоспермии, мужского гипогонадизма и необъяснимого мужского бесплодия	Повышенный риск тромбозомболических осложнений и канцерогенеза
Ингибиторы ароматазы	Блокируют превращение ароматазы тестостерона в эстрадиол, тем самым повышая уровень тестостерона и нормализуя соотношение тестостерон/эстрадиол	Полезны при лечении бесплодия у мужчин с ожирением и гипогонадотропным гипогонадизмом на фоне гиперэстрогемии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потенциальное повышение уровня ПСА у пожилых мужчин с низким или пограничным уровнем тестостерона</li> <li>Ограниченные долгосрочные данные для оценки эффективности побочных эффектов (кости, ЦНС, системный метаболизм)</li> </ul>
Селективные модуляторы андрогеновых рецепторов (СМАР)	Селективные агонисты тканеспецифических рецепторов андрогенов, имитирующие действие тестостерона в определенных тканях	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потенциальное применение при лечении мужского гипогонадизма и бесплодия рутинно не рекомендовано</li> <li>Широко используются в спорте (анаболический мышечный эффект)</li> </ul>	В настоящее время находятся на стадии исследования; необходимы дальнейшие исследования для оценки безопасности и эффективности
Трансплантация стволовых клеток Лейдига	Стволовые клетки Лейдига могут дифференцироваться во взрослые клетки Лейдига, которые продуцируют внутритестикулярный тестостерон при стимуляции ЛГ	Успешные исследования, показывающие повышенную выработку тестостерона на различных животных моделях	Необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать эффективность и безопасность для людей

несколько альтернативных терапевтических подходов для повышения уровня эндогенного тестостерона, помимо применения ТЗТ, описанных ниже, которые могут успешно восстанавливать концентрацию тестостерона в сыворотке крови и в яичках, сохраняя при этом фертильность [22, 23]. Хотя далеко не все из них одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для рутинного лечения пациентов с гипогонадизмом или бесплодием, они часто используются в андрологии не по медицинским показаниям, отраженным в инструкции (off-label) [24] (табл. 2).

### Тестостерон-стимулирующая терапия мужского гипогонадизма

Для лечения вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма используются препараты хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), которые, обладая активностью ЛГ, оказывают стимулирующее действие на клетки Лейдига. Сходство ХГЧ и ЛГ во всех отношениях позволяет использовать ХГЧ для активации сперматогенеза и стероидогенеза в яичках без риска развития побочных эффектов. Основные отличия биологического действия ХГЧ и ЛГ заключаются в более длительном и сильном действии первого на ЛГ-рецепторы яичек [25]. Долгое время единственным источником для получения ХГЧ являлась моча беременных женщин, за что препарат и получил свое название. В таком ХГЧ нельзя исключить примесь ФСГ, что является плюсом, поскольку он усиливает сперматогенез. С появлением рекомбинантной технологии применение мочевых гонадотропинов снижается. Основными преимуществами рекомбинантного ХГЧ являются отсутствие биологических примесей, постоянство состава, неизмен-

ная биологическая активность и простота применения (подкожное введение) [25]. В андрологической практике наиболее часто для коррекции гипогонадизма у мужчин молодого и среднего возраста, которым необходимо не только восстановить уровень эндогенного тестостерона, но и сохранить репродуктивную функцию, используются различные препараты натурального ХГЧ (Хорагон, Прегнил, Профази) или рекомбинантного ХГЧ (Овитрель) [25].

Кроме того, терапия ХГЧ применяется при задержке полового созревания, обусловленной недостаточностью гонадотропной функции гипофиза (возможно ее чередование с ТЗТ), крипторхизме, не обусловленном анатомической обструкцией, для проведения дифференциально-диагностического теста анорхизма и крипторхизма у мальчиков, а также давно и широко используется для лечения бесплодных мужчин с низкой концентрацией тестостерона с целью восстановления у них стероидогенеза и сперматогенеза [25, 26]. У таких пациентов стимуляция стероидогенеза требует длительной терапии ХГЧ, которая для запуска сперматогенеза сочетается с менопаузальными или рекомбинантным гонадотропинами – аналогами ФСГ [26]. Вместе с тем показано, что лечение ХГЧ может сохранить нормальную выработку сперматозоидов также у мужчин, проходящих ТЗТ, путем поддержания у них стимулированной внутритестикулярной концентрации тестостерона [27, 28]. Дозировка ХГЧ подбирается строго индивидуально в зависимости от показаний под контролем уровня тестостерона в крови мужчины, показатели которого должны постоянно находиться в пределах средней терцили (20–25 нмоль/л) значений нормы (12–33 нмоль/л) в течение всей терапии ХГЧ. Перед началом стимулирующей терапии ХГЧ всегда следует оценивать резервную функцию гонад (потенциальный



тестикулярный резерв клеток Лейдига), для чего используется четырехдневная проба с ХГЧ: исходно определяют уровень тестостерона в крови, затем пациенту проводят инъекции ХГЧ в течение трех дней в дозировке 1500 ЕД, после чего на четвертый день снова измеряют уровень тестостерона. Тест считается положительным, а резервная функция гонад достаточной, если на четвертый день зафиксировано повышение уровня тестостерона крови минимум на 50% от исходного уровня и он находится в референте нормы (12–33 нмоль/л, или 3,46–10,0 нг/мл). При отрицательной пробе с ХГЧ (низкой резервной функции яичек или ее отсутствии) дальнейшее использование препарата не имеет смысла и пациенту подбирается иная альтернативная терапия для нормализации уровня тестостерона [25]. В исследованиях показана бифазная и пролонгированная реакция яичек на введение ХГЧ, зависящая от дозы препарата (чем выше доза ХГЧ, тем больше подъем тестостерона и, соответственно, эстрогенов), в связи с чем следует начинать терапию ХГЧ с кратностью два-три раза в неделю, дозируя его в пределах 500–2000 ЕД в большинстве случаев. Максимальная доза может составлять 3000 МЕ один раз в четыре дня, хотя известны примеры применения и более высоких доз препарата (5000 МЕ один раз в 10–14 дней) [25]. Однако при редком применении высоких доз ХГЧ уровень тестостерона остается повышенным в течение гораздо менее длительного периода, чем частые небольшие дозы [25]. Систематический обзор 2018 г. показал, что гипогонадным мужчинам, желающим сохранить фертильность на фоне проведения ТЗТ, могут быть одновременно назначены СМЭР или низкая доза ХГЧ с удовлетворительным эффектом в отношении поддержания сперматогенеза [29]. Также показано, что у молодых мужчин с низким уровнем тестостерона в сыворотке лечение ХГЧ или кломифеном повышает уровень тестостерона в сыворотке крови и внутри яичек, не приводя к снижению уровня гонадотропина путем ингибирования обратной связи, поэтому в целом ХГЧ является эффективной и безопасной альтернативой или дополнением к ТЗТ у мужчин, желающих сохранить фертильность и одновременно ликвидировать симптомы гипогонадизма [30]. Согласно данным новейших обзоров, ХГЧ может повышать уровень эндогенного (внутригипофизарного) тестостерона при сохранении или даже увеличении нескольких параметров фертильности (количество и/или подвижность сперматозоидов). По сравнению с ТЗТ лечение ХГЧ сводит к минимуму побочные эффекты, особенно повышение гематокрита, эстрадиола, объема простаты и уровень простатического специфического антигена (ПСА) [31, 32].

### Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов при мужском гипогонадизме

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) представляют собой группу фармацевтических препаратов, которые действуют как конкурентные ингибиторы рецепторов эстрогенов в гипоталамусе и гипофизе с увеличением высвобождения ГнРГ и гонадо-

тропинов, увеличивая выработку внутригипофизарного тестостерона, улучшая сперматогенез и приводя к различным периферическим эффектам в различных тканях. Они действуют на рецепторы эстрогенов различным образом в разных тканях, что дает возможность избирательно ингибировать или стимулировать действие эстрогенов. Различные ткани имеют разные типы эстрогеновых рецепторов ( $\alpha$ -тип или  $\beta$ -тип), разную степень их чувствительности к эндогенным эстрогенам, поэтому СМЭР оказывают эстрогенное или антиэстрогенное действие в зависимости от конкретной ткани, а также от процента внутренней активности (IA) конкретного препарата. Примером СМЭР с высоким IA и, следовательно, в основном эстрогенным действием является хлортрианизен. Примером СМЭР с низким IA и, следовательно, в основном антиэстрогенным действием является этамокситрифетол. Кломифен (кломифена цитрат, или клостилбегит) и тамоксифен – наиболее распространенные в андрологической практике СМЭР – имеют сравнительно средние значения IA и сбалансированы по эстрогенной и антиэстрогенной активности. Кломифен является смесью двух диастереоизомеров (трансизомера энкломифен (62%) и цис-изомера зукломифен (38%)). Энкломифен – изомер короткого действия ( $T_{1/2}$  – 7 часов), который выступает как функциональный антагонист рецепторов эстрогенов, ингибирует их и удаляет петлю отрицательной обратной связи для эстрогенов, не подавляя секрецию ЛГ и ФСГ в гипофизе [33]. Таким образом, изолят энкломифена идеален в качестве блокатора эстрогенов и мощного стимулятора высвобождения ЛГ и ФСГ, что приводит к положительным эффектам на общий уровень тестостерона в сыворотке и сперматогенез. Лечение изолированным изомером энкломифена положительно влияет на выработку тестостерона и не влияет на гистологию яичек. Зукломифен – изомер длительного действия ( $T_{1/2}$  – 14 дней) и агонист рецепторов эстрогенов в физиологических концентрациях, что определяет парадоксальный эстрогенный эффект (возможные негативные эстрогензависимые эффекты кломифена). При больших дозах он может подавлять гонадотропины и снижать половую функцию за счет парадоксального угнетения секреции тестостерона [33]. Таким образом, более идеальным СМЭР, чем кломифен, является чистая форма его трансизомера энкломифена, который под рабочим названием Андроксал по состоянию на декабрь 2016 г. проходил предварительную регистрацию и рассмотрение в FDA США и Евросоюза. Однако в январе 2018 г. Комитет по лекарственным средствам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам рекомендовал отказать в разрешении на продажу энкломифена для лечения вторичного гипогонадизма. Дальнейшая судьба Андроксала неизвестна до сих пор. Тамоксифен также обладает способностью увеличивать секрецию ФСГ и ЛГ, как и кломифен (только в более низких дозировках – 10–20 мг против 25–50 мг соответственно) [34]. Считается, что кломифен является более селективным (избирательным) СМЭР, чем тамоксифен. Если кломифен связывается с эстрогенными рецепторами преимущественно в гипофизе и яичках,

то тамоксифен связывается с ними практически во всем организме. Исключением является костная ткань, где оба препарата активируют эстрогеновые рецепторы (защита костной ткани). Однако тамоксифен может быть несколько токсичнее кломифена (тошнота, рвота, тромбоцитоз, повышение вязкости крови). Тамоксифен в отличие от кломифена увеличивает количество рецепторов прогестерона, что может вызывать некоторые его парадоксальные антиандрогенные эффекты, а в печени может работать как эстроген. Эстрогенное действие в печени играет важную роль в регулировании уровней холестерина в сыворотке крови, и препарат имеет тенденцию поддерживать синтез «хорошего» холестерина и уменьшать синтез «плохого» холестерина. При этом и кломифен, и тамоксифен снижают синтез инсулиноподобного фактора роста 1 и повышают уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [34]. Следует отметить, что СМЭР обязательно требуют функциональности оси «гипоталамус – гипофиз – гонады» и поэтому не могут быть использованы у мужчин с органическим или возрастным гипогонадизмом. Хотя некоторые исследования показали, что мужчинам с возрастным гипогонадизмом может быть назначена длительная терапия СМЭР (кломифеном) в качестве альтернативы ТЗТ, такие случаи скорее исключение из правила [35]. Наиболее часто СМЭР применяют при функциональном дефиците тестостерона из-за его избыточной ароматизации (повышенной активности ароматазы) в эстрогены (системной гиперэстрогемии) [36–38]. Целью недавнего систематического обзора года стало изучение эффективности различных фармакологических вмешательств среди мужчин с идиопатическим бесплодием. Выявлено 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность вмешательств при мужском бесплодии и опубликованных до 31 апреля 2020 г., которые были включены в сетевой метаанализ [39]. Его результаты показали, что, в частности, терапия СМЭР приводит к увеличению концентрации и подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо на фоне повышения уровня тестостерона, а также уровня ФСГ крови (для кломифена 25–50 мг в сутки, для тамоксифена 10 мг в сутки) [39]. М. Huijben и соавт. (2022) выполнили поиск в базах данных EMBASE, PubMed, Cochrane исследований эффективности лечения гипогонадных мужчин кломифеном и обнаружили 19 исследований (четыре РКИ и 15 обсервационных исследований, в которых приняли участие 1642 пациента), включив в свой метаанализ 17 из них (n = 1279) [40]. Во всех исследованиях продолжительность терапии и наблюдения варьировалась от 1,5 до 52 месяцев, а уровень общего тестостерона (ОТ) при лечении кломифеном увеличивался в 2,6 раза (95% доверительный интервал 1,82–3,38 нг/мл) на фоне одновременного увеличения свободного тестостерона, ЛГ, ФСГ, ГСПС и эстрадиола. Различные побочные эффекты зарегистрированы менее чем в 10% исследуемых групп, но серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было ни у кого [40]. В новейший метаанализ 2023 г. вошло семь РКИ с участием 292 мужчин с функциональным гипо-

гонадизмом на фоне ожирения, получавших кломифена цитрат (12,5–50 мг ежедневно) или энкломифена цитрат (12,5–25 мг ежедневно) в течение 1,5–4 месяцев. Объединенные оценки показали значительное увеличение уровней тестостерона в обеих группах терапии без побочных эффектов, что позволяет предложить данные СМЭР как эффективную и безопасную альтернативу ТЗТ у мужчин с ожирением и функциональным гипогонадизмом [41]. Таким образом, текущие исследования показывают, что СМЭР обладают огромным фармакологическим потенциалом для дальнейшего изучения и применения при мужском гипогонадизме [42, 43].

### Ингибиторы ароматазы при мужском гипогонадизме

Разработка ингибиторов ароматазы (ИА) в первую очередь связана с бурным ростом заболеваемости раком молочной железы у женщин. Все современные ИА можно разделить на два больших класса: обратимые (конкурентные) и необратимые (суицидные). Обратимые (конкурентные) ИА делятся на стероидные и нестероидные препараты. К необратимым (суицидным) ИА относят только стероидные препараты [44, 45].

Особенности строения действующего вещества обуславливают механизм его действия. Так, для стероидных препаратов характерен механизм подмены субстрата (первый механизм), а для нестероидных препаратов – образование комплекса между атомом вещества ИА (О – кислород, N – азот, S – сера) и гемом цитохрома P450 (второй механизм) [44, 45].

*Первый механизм ингибирования ароматазы.* Андростендион и тестостерон являются производными андростана (C19), у которых заместитель в положении 17β определяет их андрогенную принадлежность, а 3-кето-группа кольца А – характер их воздействия. Структура стероидных ИА также имеет аналогичный заместитель в положении 17β, благодаря чему препарат воспринимается ароматазой как естественный субстрат и конвертируется в промежуточное вещество, инактивирующее ароматазу [44, 45]. Первые препараты данной группы отличались низким сродством к ароматазе и низкой биодоступностью при оральном употреблении (Тестолактон, Форместан), в связи с чем исследования были направлены на подбор заместителей, устраняющих данные недостатки. Так возник препарат третьего поколения экземестан, чаще всего используемый в качестве терапии второй линии при раке молочной железы [44, 45].

*Второй механизм ингибирования ароматазы* имеется у таких распространенных ИА третьего поколения, как анастрозол и летрозол, получивших одобрение FDA США на использование при эстрогензависимых опухолях молочной железы в 1990-х гг. В отличие от их предшественников эти препараты имеют высокую селективность к ароматазе и малое влияние на другие системы [44, 45]. В формуле анастрозола и летрозолола можно выделить две ключевые структуры: во-первых, триазолы, входящие в состав данных веществ, которые за счет азота связываются с железом в гемовой части цитохрома

P450, обуславливая обратимый ингибирующий эффект, а во-вторых, цианобензильный фрагмент, позволяющий мимикрировать под стероидный скелет натурального субстрата – андростендиона [44, 45].

Имеющиеся в научной литературе данные свидетельствуют об актуальности и эффективности использования ИА в коррекции нарушений гормонального баланса (прежде всего гиперэстрогемии на фоне абсолютного или относительного андрогенного дефицита) и нарушений сперматогенеза у мужчин [46–48]. К сожалению, эти показания для ИА в нашей стране не зарегистрированы, а интерес к гиперэстрогемии у мужчин и ее коррекции есть далеко не у всех российских андрологов. Однако международный опыт показывает, что большая часть практикующих врачей, использующих методы тестостерон-ресторативной терапии, контролируют наряду с тестостероном и уровень эстрогенов, а критерием для назначения ИА рассматривают потенциальные симптомы гиперэстрогемии, хотя при этом отмечается большая вариабельность в схемах назначений данных препаратов [49]. В то же время возникает другая важнейшая проблема терапии ИА, связанная с тем, что ароматизация тестостерона в эстрогены является физиологической реакцией, опосредованной ароматазой, потому что часть эффектов в мужском организме тестостерон оказывает непосредственно сам, а часть эффектов – через свои ключевые метаболиты (эстрогены и 5 $\alpha$ -ДГТ) [50]. В этой связи даже частичная, а тем более полная депривация эстрогенов у мужчин на фоне длительного приема ИА представляется патологическим состоянием, поскольку очевидно, что длительный дефицит эстрогенов у мужчин так же опасен, как и хроническая гиперэстрогемия [50, 51]. Длительная депривация эстрогенов у мужчин проявляется нарушениями функций ЦНС, депрессией, тревогой, инсулинорезистентностью, нарушениями либидо, а самое главное – снижением плотности костной ткани (остеопорозом) [52].

В этой связи ИА не рекомендуются для рутинного применения у всех гипогонадных мужчин с целью нормализации у них уровня тестостерона. Основное условие для назначения этой группы препаратов – наличие лабораторной и/или симптоматической гиперэстрогемии на фоне абсолютного или относительного ДТ.

Тем не менее эффективность ИА для коррекции мужского гипогонадизма продолжает активно изучаться и в настоящее время. Так, в результате поиска литературы, опубликованной в период с 2009 по 2018 г., было выявлено 12 РКИ (n = 645), изучавших эффективность СМЭР и ИА при мужском гипогонадизме. В большинстве исследований участвовало лишь небольшое число пациентов (диапазон 11–256), а время наблюдения было относительно коротким (от шести недель до 12 месяцев) [53]. Показано, что ИА и СМЭР повышали уровень тестостерона в сыворотке крови, не оказывая никакого влияния ни на сексуальные симптомы, ни на параметры эякулята. После ингибирования активности ароматазы в некоторых исследованиях наблюдалось лишь минимальное улучшение состава тела и физических функций,

по минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника снизилась. При этом СМЭР вызвали лишь небольшое улучшение состава тела без серьезных побочных эффектов. В этой связи ИА не рекомендуются в качестве лечения функционального гипогонадизма из-за недостаточной эффективности, а также снижения МПКТ. Напротив, СМЭР могут быть альтернативой ТЗТ, но необходимы дополнительные исследования для оценки их влияния на симптомы гипогонадизма, а также изучение их долгосрочного профиля безопасности [53]. С целью сравнительной оценки влияния СМЭР, ИА и ХГЧ на уровень ОТ и симптомы гипогонадизма О.А. Raheem и соавт. (2021) был выполнен систематический обзор литературы с 1987 по 2019 г. в базах данных PubMed, Cochrane review и Web of Science [54]. Из найденной литературы было отобрано 25 РКИ, из которых в 12 оценивалась эффективность ИА, в восьми – СМЭР и в пяти – эффекты ХГЧ. Для СМЭР 512 пациентов (средний возраст – 42,3  $\pm$  1,94 года) показали увеличение среднего уровня ОТ крови после лечения по сравнению с исходными значениями (с 167,9  $\pm$  202,8 до 366,2  $\pm$  32,3 нг/дл,  $p < 0,0001$ ). Для ИА у 375 пациентов (средний возраст – 54,1  $\pm$  0,67 года) также отмечено повышение уровня ОТ с 167,9  $\pm$  202,8 до 366,2  $\pm$  32,3 нг/дл ( $p < 0,0001$ ). СМЭР также показали улучшение симптоматики по шкале ADAM (4,95  $\pm$  0,28 до лечения против 5,50  $\pm$  0,19 после лечения,  $p < 0,0001$ ). Что касается ХГЧ, то у 196 пациентов (средний возраст – 41,7  $\pm$  1,5 года) средний уровень ОТ до лечения составлял 284,5  $\pm$  13,6 нг/дл, а после лечения – 565,6  $\pm$  39,7 нг/дл ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, ХГЧ также показал улучшение симптомов по шкале ADAM после лечения по сравнению с исходными (30,9  $\pm$  2,3 против 28,1  $\pm$  2,0,  $p < 0,0001$ ). Сделан вывод, что терапия, не связанная с назначением препаратов тестостерона, эффективна у мужчин с гипогонадизмом, и результаты показали статистически значимое улучшение показателей ОТ и симптомов по шкале ADAM по всем трем препаратам после лечения [54]. Современный метаанализ клинических исследований также показывает, что ИА, особенно нестероидные препараты летрозол и анастрозол, могут значительно ингибировать выработку эстрадиола и его отрицательную обратную связь по гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что приводит к увеличению выработки тестостерона и ФСГ, а также улучшению параметров эякулята у бесплодных мужчин [55]. Полиморфизм гена ароматазы CYP19A1, включая однонуклеотидные полиморфизмы и полиморфизм тетра-нуклеотидных повторов ТТТА (ТТТАn), также влияет на гормональный профиль, качество эякулята и эффективность лечения ИА при мужском гипогонадотропном гипогонадизме и бесплодии [55]. Крупномасштабные исследования показывают, что ожирение может приводить к симптомам гипогонадизма как у фертильных, так и у бесплодных мужчин, таким как снижение качества эякулята и ослабление сексуальной функции, которые могут быть улучшены с помощью лечения ИА [56, 57].



### Селективные модуляторы андрогеновых рецепторов при мужском гипогонадизме

Создание селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (СМАР) и других тканеселективных модуляторов ядерных рецепторов гормонов, которые активируют их родственные рецепторы тканеселективным образом, предоставляет возможность стимулировать благотворное действие андрогенов и других гормонов в тканях-мишенях со значительно меньшим количеством нежелательных побочных эффектов [58]. Данные препараты дифференцированно связываются с рецепторами андрогенов в клетках и тканях в зависимости от химической структуры каждого из препаратов этой группы, в результате чего усиливается локальная анаболическая клеточная активность, при этом не возникает многих побочных эффектов, характерных для применяемых в настоящее время анаболических стероидов [58]. СМАР представляют собой низкомолекулярные препараты, которые действуют либо как агонисты, либо как антагонисты рецепторов андрогенов (AR), изменчивость которых в тканях-мишенях позволяет СМАР избирательно извлекать локальные анаболические преимущества, избегая при этом подводных камней традиционной андрогенной терапии.

Существует несколько гипотез, объясняющих тканеселективное действие СМАР:

- 1) гипотеза коактиватора, основанная на различиях в транскрипционной активности, связанных с ролью, которую играют активаторы и репрессоры AR;
- 2) конформационная гипотеза, основанная на индукции изменений в лигандсвязывающих доменах, модуляции топологии поверхности и последующем межбелковом взаимодействии (как на цитозольном уровне с негеномными эффектами, так и на регуляторах экспрессии генов);
- 3) гипотеза тканевой селективности: основана на том, что тканевая селективность СМАР также может быть связана с различиями в их распределении в тканях, потенциальными взаимодействиями с 5 $\alpha$ -редуктазой, ароматазой CYP19 или тканеспецифической экспрессией корегуляторов [58].

СМАР были изучены при лечении рака молочной железы, остеопороза и кахексии, а также использовались в качестве средств, сжигающих жировую массу, увеличивающих мышечную и костную массу и повышающих работоспособность (в частности, в спорте) [59, 60].

Хотя в настоящее время нет одобренных FDA США официальных показаний к применению СМАР, продолжающиеся исследования сосредоточены на фармакокинетике и фармакодинамике этих препаратов, демонстрирующих хорошую биодоступность при незначительном количестве лекарственных взаимодействий. Ранние клинические исследования продемонстрировали потенциальные возможности СМАР при лечении связанной с раком кахексии/мышечной дистрофии, а также рака молочной железы и недержания

мочи у женщин и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), рака предстательной железы и гипогонадизма у мужчин с положительными результатами [61, 62]. Считается, что СМАР превосходят по эффектам пероральную и трансдермальную терапию тестостероном и, по мнению экспертов, могут представлять собой жизнеспособную альтернативу современной андрогенной терапии [63]. Поскольку они не метаболизируются до 5 $\alpha$ -ДГТ 5 $\alpha$ -редуктазой, риск андрогенных эффектов со стороны предстательной железы существенно снижается по сравнению, например, с ТЗТ. Кроме того, СМАР не метаболизируются ароматазой до эстрогенов, ограничивая круг возможных негативных гиперэстрогенных эффектов [63]. В то время как преимущества СМАР первого поколения кажутся скромными в сравнении с преимуществами андрогенов, способность СМАР преимущественно стимулировать рост костей и мышц, уменьшать простату и ингибировать рост рака молочной железы без значительных системных побочных эффектов обнадеживает. Учитывая, что лечение многих хронических заболеваний, для которых рассматривались СМАР, требует длительного воздействия, очевидное отсутствие значительных побочных эффектов у СМАР по сравнению с андрогенами дает им отличительное преимущество [63]. Экспериментальные исследования продемонстрировали потенциальную пользу СМАР для повышения либидо как у самок, так и у самцов крыс [64, 65], а также высокий потенциал для лечения таких симптомов мужского гипогонадизма, как дефицит мышечной массы и низкая МПКТ, без побочных эффектов, характерных для ТЗТ (например, повышение гематокрита крови) [66].

Тем не менее влияние приема СМАР на уровень тестостерона у мужчин и мужскую репродукцию в доказательных клинических исследованиях практически не изучено, а поскольку их декларируемые позитивные эффекты ограничены не всеми симптомами мужского гипогонадизма, а в основном влиянием на костно-мышечную и жировую ткани, то СМАР сегодня официально не рекомендуются для клинического применения в качестве рутинной тестостерон-ресторативной терапии у мужчин, хотя некоторые категории пациентов, безусловно, получают пользу от их применения.

### Перспективные методы коррекции мужского гипогонадизма

Выработка тестостерона клетками Лейдига играет решающую роль в мужской эндокринологии, поскольку их функциональная дегенерация может вызвать ДТ, приводя к симптоматическому первичному мужскому гипогонадизму. Трансплантация экзогенных клеток Лейдига, обладающих способностью вырабатывать тестостерон в ответ на регуляцию оси «гипоталамус – гипофиз – гонады», может быть многообещающим альтернативным вариантом лечения первичного гипогонадизма у мужчин [67]. Недавние исследования показали, что с помощью различных подходов



можно генерировать клетки, подобные клеткам Лейди-га, из стволовых клеток [67]. Кроме того, соматические клетки, такие как эмбриональные или взрослые фибробласты, также были успешно перепрограммированы в клетки, подобные клеткам Лейди-га. Путем дальнейшего анализа характеристик лейдигоподобных клеток, полученных из фибробластов на основе небольших сигнальных молекул и регуляторных факторов, установлено, что, хотя клетки могут вырабатывать тестостерон, они значительно отличаются от реальных клеток Лейди-га. Поэтому для будущих применений *in vivo* важно, чтобы полученные стероидогенные клетки оценивались не только на предмет их стероидогенных функций, но и на предмет общего состояния клеточного метаболизма [67]. В качестве альтернативного метода лечения мужского гипогонадизма активно изучается трансплантация стволовых клеток Лейди-га. Несмотря на то что она увеличивает секрецию эндогенного тестостерона, их дифференцировка *in vivo* требует специфического микроокружения яичка [68]. Также была продемонстрирована возможность трансплантации взрослых клеток Лейди-га, которые способны увеличить продукцию тестостерона у кастрированных крыс. Более того, были предприняты попытки гетеротопической многоточечной трансплантации, но при этом клетки Лейди-га, дифференцированные из стволовых клеток, обладали слабой способностью секретировать тестостерон. Аллогенная трансплантация, которая является основным методом клеточной терапии, требует применения системной иммуносупрессии для снижения иммунных реакций, которая может вызвать серьезные осложнения у пациентов. Для решения данных проблем китайские ученые создали эффективную систему дифференцировки для получения функциональных лейдигоподобных клеток из стволовых клеток Лейди-га человека. Кроме того, полученные клетки были заключены в микрокапсулы из альгинат-поли-L-лизин-альгината (АРА), который может предотвратить иммунное отторжение трансплантированных клеток и устранить необходимость в иммуносупрессии [69].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время существуют различные подходы к восстановлению уровня тестостерона при мужском гипогонадизме. Например, было показано, что изменение образа жизни и варикоцелектомия повышают выработку эндогенного тестостерона [70]. Также ранее в данном обзоре показано, что ТЗТ, ХГЧ, СМЭР и ИА безопасно и эффективно повышают уровень тестостерона у мужчин, однако пока только ХГЧ остается единственным одобренным FDA методом лечения дефицита тестостерона у мужчин без применения тестостерона. Отпускаемые без рецепта растительные добавки и дизайнерские стероиды остаются доступными, хотя они плохо изучены и связаны с потенциальным злоупотреблением, а также повышенным риском для печени и сердечно-сосудистой системы.

Тестостерон является основным андрогеном у мужчин и критически необходим для обеспечения широкого спектра биологических процессов в мужском организме, поэтому мужской гипогонадизм (ДТ) представляет реальную угрозу для здоровья и продолжительности жизни мужчин. В этой связи даже у современных скептиков не возникает сомнений в необходимости максимально ранней и полноценной ликвидации симптомов мужского гипогонадизма, поэтому в настоящее время для повышения уровня тестостерона у мужчин используется несколько методов его медикаментозного восстановления, которые в зарубежной литературе получили общее название «тестостерон-ресторативная терапия». В настоящее время показано, что заместительная терапия тестостероном (ТЗТ) является наиболее изученной и чаще всего применяемой фармакотерапевтической опцией восстановления нормального уровня тестостерона и уменьшения симптомов его дефицита у мужчин различного возраста, особенно при возрастном гипогонадизме. Однако она создает риски для фертильности из-за механизмов отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая является основным регулятором выработки тестостерона и сперматогенеза у мужчин. Альтернативной фармакологической методикой для повышения уровня эндогенного тестостерона и одновременного сохранения мужской фертильности является тестостерон-стимулирующая терапия в виде назначения препаратов гонадотропинов (ХГЧ). В настоящее время продолжают исследоваться возможности тестостерон-модулирующей терапии, эффекты которой направлены на обмен метаболитов тестостерона и его рецепторный аппарат (СМЭР, ИА и СМАР). По современным данным, эти альтернативные подходы, направленные на улучшение выработки эндогенного тестостерона и сохранение фертильности, являются многообещающими, но все еще находятся на стадии клинической разработки и рутинно не рекомендуются всем подряд гипогонадным мужчинам, хотя при наличии соответствующих показаний и условий могут быть эффективно использованы при некоторых гормонально-метаболических вариантах мужского гипогонадизма. Зачастую на практике бывает трудно решить, какое лечение выбрать для пациентов с дефицитом тестостерона, особенно если это мужчина молодого и среднего возраста, желающий сохранить фертильность. Для выбора оптимального варианта тестостерон-ресторативной терапии для каждого пациента необходимо учитывать несколько факторов, которые включают безопасность, эффективность, экономичность, комплаентность, гибкость и удобство дозирования и возможные побочные эффекты (но не ограничиваются ими).

### Литература

4. Carrasquillo R., Chu K., Ramasamy R. Novel therapy for male hypogonadism. *Curr. Urol. Rep.* 2018; 19 (8): 63.
5. Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int. J. Impot. Res.* 2006; 18 (3): 223–228.

6. Mirone V., Debruyne F., Dohle G. et al. European Association of Urology position statement on the role of the urologist in the management of male hypogonadism and testosterone therapy. *Eur. Urol.* 2017; 72 (2): 164–167.
7. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014; 383 (9924): 1250–1263.
8. Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J. Urol.* 2018; 200 (2): 423–432.
9. Bassil N., Alkaade S., Morley J.E. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5 (3): 427–448.
10. Traish A.M., Miner M.M., Morgentaler A., Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am. J. Med.* 2011; 124 (7): 578–587.
11. Anaissie J., DeLay K.J., Wang W. et al. Testosterone deficiency in adults and corresponding treatment patterns across the globe. *Transl. Androl. Urol.* 2017; 6 (2): 183–191.
12. Erenpreiss J., Fodina V., Pozarska R. et al. Prevalence of testosterone deficiency among aging men with and without morbidities. *Aging Male.* 2020; 23 (5): 901–905.
13. Голодников И.И., Павлова З.Ш., Камалов А.А. Тестостеронзаместительная терапия – исторический экскурс. Почему не каждый лабораторный результат совпадает с клиникой? Ожидаемый побочный эффект данной терапии. *Проблемы эндокринологии.* 2022; 68 (1): 101–108.
14. Snyder P.J. Symptoms of late-onset hypogonadism in men. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2022; 51 (4): 755–760.
15. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology.* 2020; 8 (6): 1506–1511.
16. Grossmann M., Ng Tang Fui M., Cheung A.S. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology.* 2020; 8 (6): 1519–1529.
17. Khodamoradi K., Khosravizadeh Z., Parmar M. et al. Exogenous testosterone replacement therapy versus raising endogenous testosterone levels: current and future prospects. *F. S. Rev.* 2021; 2 (1): 32–42.
18. Tsametis C.P., Isidori A.M. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how? *Metabolism.* 2018; 86: 69–78.
19. Wang C., Swerdloff R.S. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2022; 51 (1): 77–98.
20. Barbonetti A., D'Andrea S., Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology.* 2020; 8 (6): 1551–1566.
21. Yabluchanskiy A., Tsitouras P.D. Is testosterone replacement therapy in older men effective and safe? *Drugs Aging.* 2019; 36 (11): 981–989.
22. Amory J.K., Page S.T., Bremner W.J. Drug insight: recent advances in male hormonal contraception. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006; 2 (1): 32–41.
23. Samplaski M.K., Loai Y., Wong K. et al. Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (1): 64–69.
24. Kolettis P.N., Purcell M.L., Parker W. et al. Medical testosterone: an iatrogenic cause of male infertility and a growing problem. *Urology.* 2015; 85 (5): 1068–1073.
25. Majzoub A., Sabanegh E. Jr. Testosterone replacement in the infertile man. *Transl. Androl. Urol.* 2016; 5 (6): 859–865.
26. Crosnoe L.E., Grober E., Ohl D., Kim E.D. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl. Androl. Urol.* 2013; 2 (2): 106–113.
27. Rao P.K., Boulet S.L., Mehta A. et al. Trends in testosterone replacement therapy use from 2003 to 2013 among reproductive-age men in the United States. *J. Urol.* 2017; 197 (4): 1121–1126.
28. Калининченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
29. Lo E.M., Rodriguez K.M., Pastuszak A.W., Khera M. Alternatives to testosterone therapy: a review. *Sex. Med. Rev.* 2018; 6 (1): 106–113.
30. Lee J.A., Ramasamy R. Indications for the use of human chorionic gonadotropin hormone for the management of infertility in hypogonadal men. *Transl. Androl. Urol.* 2018; 7 (Suppl. 3): S348–S352.
31. Hsieh T.-C., Pastuszak A.W., Hwang K., Lipshultz L.I. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J. Urol.* 2013; 189 (2): 647–650.
32. El Meliegy A., Motawi A., El Salam M.A.A. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. *Arab. J. Urol.* 2018; 16 (1): 140–147.
33. Ide V., Vanderschueren D., Antonio L. Treatment of men with central hypogonadism: alternatives for testosterone replacement therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 22 (1): 21.
34. Herkert D., Meljen V., Muasher L. et al. Human chorionic gonadotropin – a review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2022; 77 (9): 539–546.
35. Fink J., Schoenfeld B.J., Hackney A.C. et al. Human chorionic gonadotropin treatment: a viable option for management of secondary hypogonadism and male infertility. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2021; 16 (1): 1–8.
36. Krzastek S.C., Sharma D., Abdullah N. et al. Long-term safety and efficacy of clomiphene citrate for the treatment of hypogonadism. *J. Urol.* 2019; 202 (5): 1029–1035.
37. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: an update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; 143: 515–531.
38. Moein M.R., Tabibnejad N., Ghasemzadeh J. Beneficial effect of tamoxifen on sperm recovery in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Andrology.* 2012; 44 (Suppl. 1): 194–198.
39. Chehab M., Madala A., Trussell J. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil. Steril.* 2015; 103 (3): 595–604.
40. Pickar J.H., MacNeil T., Ohleth K. SERMs: progress and future perspectives. *Maturitas.* 2010; 67 (2): 129–138.
41. Krzastek S.C., Smith R.P. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature. *Transl. Androl. Urol.* 2020; 9 (Suppl. 2): S160–S170.
42. Shahid M.N., Khan T.M., Neoh C.F. et al. Effectiveness of pharmacological intervention among men with infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 638628.

43. Huijben M., Lock M.T.W.T., de Kemp V.F. et al. Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2022; 10 (3): 451–469.
44. Tienforti D., Castellini C., Giulio F.D. et al. Selective modulation of estrogen receptor in obese men with androgen deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2023 Jan 5. doi: 10.1111/andr.13373. Online ahead of print.
45. Scovell J.M., Khera M. Testosterone replacement therapy versus clomiphene citrate in the young hypogonadal male. *Eur. Urol. Focus*. 2018; 4 (3): 321–323.
46. Wheeler K.M., Sharma D., Kavoussi P.K. et al. Clomiphene citrate for the treatment of hypogonadism. *Sex. Med. Rev*. 2019; 7 (2): 272–276.
47. Павлова З.Ш., Камалов А.А., Голодников И.И. Гиперэстрогения у мужчин – надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы? Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (4): 47–58.
48. Fragkaki A.G., Angelis Y.S., Koupparis M. et al. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids*. 2009; 74 (2): 172–197.
49. Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur. J. Endocrinol*. 2008; 158 (5): 741–747.
50. Cavallini G., Beretta G., Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J. Androl*. 2011; 13 (6): 895–897.
51. Dias J.P., Melvin D., Simonsick E.M. et al. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone: randomized-controlled trial. *Andrology*. 2016; 4 (1): 33–40.
52. Butaney M., Thirumavalavan N., Balasubramanian A. et al. Treatment of estrogen levels in the management of hypogonadism: an anonymous survey of ISSM members. *Urology*. 2020; 139: 104–109.
53. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 4: 8–12.
54. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 1: 23–30.
55. Gervais N.J., Ramage-Healey L., Starrett J.R. et al. Adverse effects of aromatase inhibition on the brain and behavior in a nonhuman primate. *J. Neurosci*. 2019; 39 (5): 918–928.
56. Awouters M., Vanderschueren D., Antonio L. Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators: unconventional therapies for functional hypogonadism? *Andrology*. 2020; 8 (6): 1590–1597.
57. Raheem O.A., Chen T., Akula K.P. et al. Efficacy of non-testosterone-based treatment in hypogonadal men: a review. *Sex. Med. Rev*. 2021; 9 (3): 381–392.
58. Yang C., Li P., Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2021; 28 (1): 30–50.
59. Yang Y., Chen S., Chen H. et al. The efficacy of anastrozole in subfertile men with and without abnormal testosterone to estradiol ratios. *Transl. Androl. Urol*. 2022; 11 (9): 1262–1270.
60. Punjani N., Bernie H., Salter C. et al. The utilization and impact of aromatase inhibitor therapy in men with elevated estradiol levels on testosterone therapy. *Sex. Med*. 2021; 9 (4): 100378.
61. Bhasin S., Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2009; 12 (3): 232–240.
62. Narayanan R., Coss C.C., Dalton J.T. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). *Mol. Cell. Endocrinol*. 2018; 465: 134–142.
63. Fonseca G.W.P.D., Dworatzek E., Ebner N., Von Haehling S. Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials. *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2020; 29 (8): 881–891.
64. Kang J., Chen R., Tharakan T., Minhas S. Novel androgen therapies including selective androgen receptor modulators. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022; 36 (5): 101686.
65. Solomon Z.J., Mirabal J.R., Mazur D.J. et al. Selective androgen receptor modulators: current knowledge and clinical applications. *Sex. Med. Rev*. 2019; 7 (1): 84–94.
66. Christiansen A.R., Lipshultz L.I., Hotaling J.M., Pastuszak A.W. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? *Transl. Androl. Urol*. 2020; 9 (Suppl. 2): S135–S148.
67. Jones A., Hwang D.J., Duke C.B. et al. Nonsteroidal selective androgen receptor modulators enhance female sexual motivation. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2010; 334 (2): 439–448.
68. Miner J.N., Chang W., Chapman M.S. et al. An orally active selective androgen receptor modulator is efficacious on bone, muscle, and sex function with reduced impact on prostate. *Endocrinology*. 2007; 148: 363–373.
69. Jones A., Hwang D.-J., Narayanan R. et al. Effects of a novel selective androgen receptor modulator on dexamethasone-induced and hypogonadism-induced muscle atrophy. *Endocrinology*. 2010; 151: 3706–3719.
70. Li Z.H., Lu J.D., Li S.J. et al. Generation of Leydig-like cells: approaches, characterization, and challenges. *Asian J. Androl*. 2022; 24 (4): 335–344.
71. Liu Z.J., Liu Y.H., Huang S.Y., Zang Z.J. Insights into the regulation on proliferation and differentiation of stem Leydig cells. *Stem Cell. Rev. Rep*. 2021; 17 (5): 1521–1533.
72. Feng X., Xia K., Ke Q. et al. Transplantation of encapsulated human Leydig-like cells: a novel option for the treatment of testosterone deficiency. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2021; 519: 111039.
73. Chen X., Yang D., Lin G. et al. Efficacy of varicocele in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: a meta-analysis. *Andrology*. 2017; 49 (10). doi: 10.1111/and.12778. Epub 2017 Apr. 5.

## КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Ю. Архипова<sup>1</sup>, Б.А. Неймарк<sup>2,3</sup>, А.И. Неймарк<sup>3</sup>, А.П. Момот<sup>4</sup>, С.А. Гаранин<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР», Барнаул  
<sup>2</sup> Клиническая больница «РЖД-медицина» города Барнаул  
<sup>3</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул  
<sup>4</sup> Краевая консультативная поликлиника № 1, Барнаул

### Адрес для переписки:

Архипова Анжелика Юрьевна,  
 plotnickova.anjelika2015@yandex.ru

### Ключевые слова:

стресс-индуцированная артериальная гипертензия, эректильная дисфункция, МИЭФ, МКФ, оксид азота, ингибитор ФДЭ-5, PAI-1, ЭТ-1, гомоцистеин, hs-CRP (СМАР)

### Для цитирования:

Архипова А.Ю., Неймарк Б.А., Неймарк А.И. и др. Коррекция эндотелиальных нарушений у пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне стресс-индуцированной артериальной гипертензии. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 58–64. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_58

### Резюме

Машинисты железнодорожного транспорта на рабочем месте испытывают стресс, связанный с необходимостью высокой концентрации внимания на пути следования, готовности к принятию экстренных мер, а зачастую и с отсутствием нормального графика сна и отдыха. Такой образ жизни неминуемо отражается на физическом и эмоциональном здоровье работника. У мужчин в возрасте 20–65 лет, работающих в данной сфере, повышение артериального давления (АД) регистрируется в 50% случаев, и половина из них предъявляют жалобы на ухудшение эрекции.

Эректильная дисфункция обоснованно расценивается как потенциальный признак бессимптомного заболевания сердечно-сосудистой системы и как сигнал о необходимости адекватной клинической оценки последней. Поэтому лекарственная терапия, помимо стандартных антигипертензивных средств, должна включать дополнительно препараты других групп, влияющие на основные звенья патогенеза исследуемых нозологий.

**Цель:** оценить эффективность приведенных схем лечения больных с нарушением эрекции при наличии стрессогенного повышения АД путем определения изменения уровня маркеров сосудистого повреждения, вазоконстрикции, тромбообразования и воспаления в крови.

**Материал и методы.** Проанализированы данные обследования и лечения 65 мужчин – машинистов подвижных составов в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст  $48,09 \pm 0,7$  года), страдающих гипертонической болезнью и эректильной дисфункцией. Все мужчины принимали гипотензивные лекарственные препараты по схемам, индивидуально подобранным для них врачом-кардиологом или терапевтом. Пациентам первой группы ( $n = 20$ , средний возраст  $46,8 \pm 1,5$  года) дополнительно назначен прием Афалазы. Мужчинам второй группы ( $n = 25$ , средний возраст  $48,7 \pm 1,17$  года) назначена комбинация Афалазы и ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (тадалафил). Группа контроля ( $n = 20$ , средний возраст  $48,5 \pm 1,2$  года) получала базовую гипотензивную терапию. Длительность курса лечения в каждой группе составила четыре месяца. Эффективность лечения в каждой группе оценивалась по показателям динамики гематологических маркеров: ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина, высокоселективного С-реактивного белка (hs-CRP) – при включении в исследование и через 120 дней после начала лечения, а также по шкалам степени выраженности эректильной дисфункции (МИЭФ) и количественной оценки мужской копулятивной функции (МКФ).

**Результаты.** Уровни исследуемых маркеров у пациентов на скрининге превышали значения нормы, что говорит о высоком риске деструктивных процессов кровеносных сосудов. Через четыре месяца лечение по второй схеме продемонстрировало лучшие результаты – показатели PAI-1, ЭТ-1, гомоцистеина и hs-CRP достигли границ нормы, в то время как в первой группе лишь hs-CRP вернулся в референтные пределы, а концентрация PAI-1 отметила тенденцию к снижению, но не приняла нормальных значений. Это говорит о недостаточности монотерапии активатором NO-синтазы и сохраняющемся риске повреждения эндотелия сосудов с развитием в них тромбоза. Анализ эректильной и копулятивной составляющих шкалы МКФ показал увеличение количества баллов в первых двух группах, однако лучший результат продемонстрировала вторая группа. По шкале МИЭФ мужчины, получавшие комбинированную терапию, также набрали наибольшее количество баллов. В третьей группе анализ уровня маркеров крови и результатов опросников значимых различий с первоначальными результатами не выявил.

**Заключение.** Применение комбинации препаратов, включающей гипотензивные средства, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа и активатор эндогенной синтазы оксида азота, обеспечивает лучший терапевтический эффект у больных с эректильной дисфункцией на фоне артериальной гипертензии, вызванной стрессом. В совокупности указанные препараты восстанавливают поврежденный эндотелий кровеносных сосудов, устраняют субстрат для развития воспалительных процессов и тромбов.



## CORRECTION OF ENDOTHELIAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION DEVELOPED AGAINST A BACKGROUND OF STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

A.Yu. Arkhipova<sup>1</sup>, B.A. Neymark<sup>2,3</sup>, A.I. Neymark<sup>3</sup>, A.P. Momot<sup>4</sup>, S.A. Garanin<sup>3</sup><sup>1</sup> People's Altai Regional Clinical Perinatal Center "DAR", Barnaul<sup>2</sup> Clinical Hospital Russian Railways-Medicine of the city of Barnaul<sup>3</sup> Altai State Medical University, Barnaul<sup>4</sup> Regional Consultative Clinic No. 1, Barnaul**For correspondence:**Anzhelika Yu. Arkhipova,  
plotnickova.anjelika2015@yandex.ru**Key words:**

stress-induced arterial hypertension, erectile dysfunction, IIEF, MCF, nitric oxide, phosphodiesterase 5 inhibitor, PAI-1, ET-1, homocysteine, hs-CRP androgen receptor modulators (SARMs)

**For citation:**Arkhipova A. Yu., Neymark B.A., Neymark A.I. et al. Correction of endothelial abnormalities in patients with erectile dysfunction developed against a background of stress-induced arterial hypertension. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023; (1): 58–64. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_58**Summary**

Train drivers experience stress in the workplace due to the need for a high level of concentration on the journey, a willingness to take emergency action, and often the lack of a normal sleep and rest schedule. This lifestyle inevitably affects the physical and emotional health of the employee.

In men aged 20–65 who work in the field, elevated blood pressure (BP) is recorded in 50% of cases, and half of them complain about erectile dysfunction.

Erectile dysfunction is fully recognised as a potential sign of asymptomatic cardiovascular disease and as a trigger for adequate clinical assessment of the latter. Therefore, drug therapy, in addition to standard antihypertensive therapy, should include additional groups of drugs affecting the underlying pathogenesis of the investigated nosologies.

**Purpose:** to evaluate the efficacy of the above treatment regimens in patients with erectile dysfunction in the presence of stress-induced high blood pressure by determining the change in blood markers of vascular damage, vasoconstriction, thrombosis and inflammation.

**Materials and methods.** The data of the examination and treatment of 65 male train drivers, aged 30 to 60 years (mean age  $48.09 \pm 0.7$  years), suffering from hypertension and erectile dysfunction were analysed. All men were taking hypotensive medication according to a regimen individually selected for them by a cardiologist or a general practitioner. Group 1 patients ( $n = 20$ , mean age  $46.8 \pm 1.5$  years) were additionally treated with an endogenous NO synthase activator (Afalase). Group 2 patients ( $n = 25$ , mean age  $48.7 \pm 1.17$  years) received a combination of an endogenous NO synthase activator (Afalase) and a 5-PDE inhibitor (tadalafil). The control group ( $n = 20$ , mean age  $48.5 \pm 1.2$  years) received basic hypotensive therapy. Each group was treated for 4 months.

Effectiveness in each group was assessed using haematological markers, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), endothelin-1 (ET-1), homocysteine and high selective C-reactive protein (hs-CRP), at study entry and 120 days after treatment started, as well as the international index of erectile dysfunction (IIEF) and the quantitative assessment of male copulatory function (MCF).

**Results.** The levels of the investigated markers in the patients at screening exceeded the normal values, indicating a high risk of blood vessel destructive processes. After 4 months, treatment with the 2nd regimen showed better results – PAI-1, ET-1, homocysteine and hs-CRP reached normal limits, while only highly selective C-reactive protein returned to the reference limits in the first group, and PAI-1 concentration tended to fall, but did not assume normal values. This suggests the inadequacy of NO synthase activator monotherapy and the continuing risk of vascular endothelial damage with the development of thrombosis therein.

An analysis of the MCF scale, its erectile and copulatory components, showed an increase in scores in the first two groups, but the best result was shown by the second group. In the international erectile function index the group of men receiving the combined therapy also scored the highest. In group 3 there was no significant difference in blood marker levels and the results of the questionnaires compared to the initial results.

**Conclusion.** The use of a combination of drugs including hypotensive therapy, phosphodiesterase 5 inhibitor, endogenous nitric oxide synthase activator gives the best therapeutic effect in patients with erectile dysfunction against the background of arterial hypertension caused by stress. Together, they restore the damaged endothelium of blood vessels and remove the substrate for the development of inflammation and blood clots.

## Введение

Эндотелием называют однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей.

Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, иммунную и секреторную функции, регулирует компоненты свертывания крови, принимает участие в контроле артериального давления (АД), играет важную роль в процессах воспаления и регуляции роста сосудов [1].

Возникновение дисбаланса между антипролиферативными и пролиферативными факторами (эндотелин-1 (ЭТ-1), ингибитор тканевого активатора плазминогена (РАI-1), простаглицлин и др.) именуется дисфункцией эндотелия [2]. Она может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца, а также быть следствием нарушенного регионарного кровообращения. Одним из веществ, оказывающих релаксирующее действие на сосуды, является оксид азота (NO).

В 1998 г. R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли NO как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы [3]. Он предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, тем самым защищая внутреннюю выстилку артерий и вен от воспаления и повреждения.

В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям, физическим нагрузкам [4].

Оксид азота, синтезируемый NO-синтазой, активирует гуанилатциклазу, увеличивая образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках. цГМФ является главным внутриклеточным мессенджером в сердечно-сосудистой системе и обуславливает расслабление сосудов [5]. Следовательно, снижение активности NO-синтазы приводит к снижению вазодилатирующей способности эндотелия и нарушению регуляции АД.

Сегодня имеются доказательства общности патогенеза гипертонической болезни (ГБ) и эректильной дисфункции (ЭД). У машинистов подвижного состава был установлен смешанный характер ЭД. В первую очередь он включает в себя органический компонент – васкулогенный, а в силу особенностей работы на железной дороге, расстройств режима сна и отдыха – психогенный. Как было сказано выше, основная причина нарушения регуляции тонуса сосудов – уменьшение выработки эндотелиальной NO-синтазы. Происходит нарушение притока крови к кавернозным телам полового члена, и, соответственно, возникает проблема в достижении уровня интракавернозного давления, необходимого для совершения полового акта.

В исследовании M. Vocchio и соавт. (2004) показано повышение уровня маркеров дисфункции эндотелиальных клеток у пациентов с ЭД, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в сравнении со здоровыми мужчинами [6]. Результаты подобных исследований позволяют расценивать ЭД как потенциальный признак бессимптомного заболевания сердечно-сосудистой системы и как сигнал о необходимости адекватной клинической оценки последней.

В этой связи большой интерес представляет раннее определение нарушения структуры и работы эндотелия.

Отражением состояния внутренней выстилки сосудистого русла выступает уровень маркеров сосудистого повреждения (гомоцистеин), вазоконстрикции (ЭТ-1), тромбообразования (РАI-1) и воспаления (hs-CRP) в крови.

Повышение уровня вазоконстрикторного пептида ЭТ-1 зачастую опережает клинические проявления заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии, его вазоконстрикторный потенциал в десять раз выше, чем у ангиотензина II [7]. В физиологических концентрациях ЭТ, действуя на эндотелиальные рецепторы, высвобождает факторы релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы, стимулируя вазоконстрикцию [8]. Он повышается при высоком АД, ишемии, а также после трансплантации органов.

Высокое содержание аминокислоты гомоцистеина, за счет его окисления до свободных радикалов, приводит к повреждению внутренней артериальной выстилки и угнетению синтеза NO. Последствием этого становятся усиление агрегационной активности тромбоцитов и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9].

В эндотелии постоянно образуется тканевой активатор плазминогена (t-РА), который осуществляет переход плазминогена в плазмин. Последний расщепляет фибрин тромбов. Ингибитор t-РА РАI-1 секретируется постоянно, но его количество резко увеличивается в определенных ситуациях, в том числе при повреждении эндотелия в результате воздействия неблагоприятных факторов. Повышение РАI-1 увеличивает риск коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Согласно имеющимся данным, у мужчин в пять раз повышается риск коронарного тромбоза с развитием внезапной смерти [10].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови является важным индикатором воспалительного процесса. Он индуцирует синтез РАI-1 [11], а также высвобождает моноцитарный тканевый фактор, который снижает уровень NO [12, 13]. Для повышения специфичности и чувствительности метода определения данного маркера антитела к СРБ стали иммобилизовывать на частицах латекса. Это увеличило чувствительность его определения примерно в десять раз [14]. Метод был назван высокочувствительной иммунотурбиди-

**Компоненты препарата Афалаза, помимо увеличения скорости кровотока и протективного действия по отношению к эндотелию, оказывают лечебное действие на предстательную железу, способствуя ее уменьшению при проявлениях доброкачественной гиперплазии. Афалаза выпускается в лекарственной форме таблеток для рассасывания, режим приема – по две таблетки два раза в день**

метрией с латексным усилением – высокочувствительное измерение СРБ (hs-CRP).

*Цель исследования* – оценить эффективность приведенных схем лечения больных с нарушением эрекции при наличии стрессогенного повышения АД путем определения изменения уровня маркеров сосудистого повреждения, вазоконстрикции, тромбообразования и воспаления в крови.

#### Материал и методы

С 2022 г. по настоящее время на базе кафедры урологии и андрологии Алтайского государственного медицинского университета в железнодорожной больнице (Барнаул) осуществляется обследование 65 мужчин – работников железной дороги в возрасте 30–60 лет с диагнозом «гипертоническая болезнь; эректильная дисфункция».

Критерии включения в исследование:

- 1) подтвержденный диагноз (пациенты с первичной артериальной гипертензией (АГ) – ГБ I–II стадии, 1–3-й степени повышения АД, риск 2–3);
  - 2) выявленные по результатам обследования и активного сбора жалоб признаки ЭД;
  - 3) подписанное информированное согласие.
- Критерии исключения:
- 1) подтвержденные эндокринные нарушения;
  - 2) анатомические деформации наружных половых органов;
  - 3) лекарственно-обусловленное снижение сексуальной функции;
  - 4) наличие онкологического заболевания в настоящий момент и в анамнезе;
  - 5) поражения спинного мозга;
  - 6) травмы или оперативные вмешательства на органах малого таза;
  - 7) декомпенсированные соматические заболевания;
  - 8) психические отклонения;
  - 9) острые аллергические реакции в анамнезе;
  - 10) ВИЧ-инфекция;
  - 11) пациенты с указаниями в анамнезе на наркотическую зависимость или постоянное употребление алкоголя, которые могут неблагоприятно повлиять на комплаентность пациента в отношении выполнения процедур исследования;
  - 12) наличие вирусных гепатитов В, С, D.

Распределение мужчин по трем группам исследования осуществлялось с помощью генератора случайных чисел в программе Calculator 888.

В рамках исследования пациенты принимали гипотензивные лекарственные препараты, назначенные кардиологом каждому индивидуально. Третья группа пациентов (контрольная,  $n = 20$ ) ограничивалась лишь этим лечением. Больным первой группы ( $n = 20$ ) проводилась терапия технологически обработанными антителами к простатспецифическому антигену и eNOS (Афалаза). Данное лекарственное средство было выбрано не случайно: в исследовании принимали участие в основном мужчины старше 50 лет, и при сборе анамнеза не редкостью были жалобы на периодически затрудненное мочеиспускание, дискомфорт в промежности. Компоненты препарата Афалаза, помимо увеличения скорости кровотока и протективного действия по отношению к эндотелию, оказывают лечебное действие на предстательную железу, способствуя ее уменьшению при проявлениях доброкачественной гиперплазии. Афалазу следует принимать по две таблетки два раза в день, рассасывая в полости рта. Испытуемые второй группы ( $n = 25$ ) проходили курс консервативной терапии Афалазой и ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), вызывающим расслабление гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена (тадалафил).

Эффективность терапевтического курса в каждой группе оценивали по показателям динамики маркеров: PAI-1, ЭТ-1, гомоцистеина, высокоселективного СРБ (hs-CRP). Первый забор биоматериала осуществляли на момент включения в исследование, следующий – через 120 дней после начала лечения. Кровь брали из локтевой вены в пробирки Vacuette с активатором свертывания, EDTA K3, цитратом 3,2 и stad, стабилизатором клеточных мембран. Далее кровь перемещали в пробирки типа эппендорф и центрифугировали в течение 15 минут. Получившуюся плазму хранили при температуре  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Замороженные экземпляры отправляли в лабораторию «Инвитро» г. Новосибирска. После разморозки проводили иммуноферментный анализ биоматериалов.

Симптоматическую оценку эффективности лечения проводили на основании заполнения и анализа шкал Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) и мужской копулятивной функции (МКФ).

Обработку данных осуществляли в программе Statistica 6.0, Excel. Достоверность различий показателей рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, Вилкоксона, метода Фишера. Для сравнения качественных характеристик применяли критерий Пирсона. Критическим уровнем значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении маркеров в крови у больных с ЭД и ГБ регистрировалось статистически значимое увеличение содержания hs-CRP, гомоцистеина, PAI-1, ЭТ-1 в сыворотке крови, что свидетельствовало о повышенном риске негативного воздействия на стенку сосудов, ее воспалении, а также риске образования тромбов на поврежденном эндотелии. К концу лечения в первой группе показатель воспаления (hs-CRP) вернулся в референтные пределы (снижение с  $2,48 \pm 0,21$  до  $1,65 \pm 0,13$  мг/л), что говорит об угасании воспалительного процесса в эндотелии. Уровень PAI-1 показал тенденцию к снижению (с  $5,29 \pm 0,26$  до  $3,67 \pm 0,19$  МЕ/мл), однако не достиг границ нормы. Относительная нормализация этого маркера тесно связана с высокоселективным СРБ вследствие индукции синтеза активатора плазминогена последним. Концентрации гомоцистеина и ЭТ-1 в сыворотке крови оставались повышенными (табл. 1), что говорит о недостаточности монотерапии препаратом, улучшающим выработку эндогенного NO. Можно сделать

вывод, что полученные объективные улучшения будут носить нестойкий характер и ожидается рецидив ЭД в связи с сохраняющейся эндотелиальной патологией. В третьей группе через четыре месяца после начала исследования статистически значимых различий уровней маркеров не наблюдалось. Это говорит о том, что прием лишь базовой антигипертензивной терапии не сможет в должной мере восстановить структуру эндотелия и препятствовать развитию воспалительных и тромбообразующих процессов.

Максимальный эффект был получен во второй группе пациентов, принимавших препараты двух групп – направленные на повышение активности эндогенной NO-синтазы и усиление выработки NO и ингибции ФДЭ-5, с удлинением периода циркуляции NO в кавернозной ткани в последующем. Все исследуемые маркеры эндотелиальной дисфункции достоверно улучшились. Снижение гомоцистеина (с  $18,04 \pm 0,3$  до  $9,6 \pm 0,7$  мкмоль/л) позволяет говорить о значительном уменьшении образования свободных радикалов, повреждающих стенки сосудов, а возвращение в референтные пределы ЭТ-1 (с  $2,68 \pm 0,28$  до  $0,95 \pm 0,07$  пг/мл) инициирует вазодилатацию. Как видно из табл. 1, риски воспалительных изменений эндотелия и появления тромбов уменьшились за счет нормализации высокоселективного СРБ и PAI-1. Эти изменения свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии в отношении всех звеньев патогенеза смешанной ЭД на фоне стресс-индуцированной АГ. Благодаря полной коррекции эндотелиальной дисфункции после курса проведенного лечения, а значит, размыканию патологического круга сочетанной патологии ЭД и АГ достигнутое улучшение половой функции будет иметь стойкий характер.

**Таблица 1.** Динамика уровня маркеров у больных эректильной дисфункцией на фоне стресс-индуцированной артериальной гипертонии до лечения и через 120 дней от начала лечения ( $M \pm m$ )

Маркер	Группа 1 до лечения (n = 20) $p < 0,05$	Группа 2 до лечения (n = 25) $p < 0,05$	Группа 3 до лечения (n = 20) $p < 0,05$	Группа 1 через 120 дней (n = 20) $p < 0,05$	Группа 2 через 120 дней (n = 25) $p < 0,05$	Группа 3 через 120 дней (n = 20) $p < 0,05$	Норма
Гомоцистеин, мкмоль/л	$18,7 \pm 0,4$	$18,04 \pm 0,3$	$19,23 \pm 0,6$	$17,25 \pm 0,6$	$9,6 \pm 0,7$	$18,1 \pm 0,5$	6,2–15
Эндотелин-1, пг/мл	$2,78 \pm 0,29$	$2,68 \pm 0,28$	$2,37 \pm 0,3$	$2,24 \pm 0,28$	$0,95 \pm 0,07$	$2,32 \pm 0,4$	0,87–1,26
hs-CRP, мг/л	$2,48 \pm 0,21$	$2,13 \pm 0,17$	$2,58 \pm 0,24$	$1,65 \pm 0,13$	$1,51 \pm 0,09$	$2,22 \pm 0,18$	0,89–1,68
PAI-1, МЕ/мл	$5,29 \pm 0,26$	$5,59 \pm 0,3$	$5,85 \pm 0,4$	$3,67 \pm 0,19$	$3,06 \pm 0,16$	$5,51 \pm 0,4$	1,99–3,33

**Таблица 2.** Показатели шкал МКФ и МИЭФ в исследуемых группах на скрининге ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группа 1 (n = 20) $p < 0,05$	Группа 2 (n = 25) $p < 0,05$	Группа 3 (n = 20) $p < 0,05$	
МКФ (возрастная группа 36–50 лет)	Общая сумма баллов	36	$27,6 \pm 0,82$	$25,37 \pm 0,49$	$26,2 \pm 0,48$
	Эректильная составляющая	9	$3,89 \pm 0,27$	$4,08 \pm 0,22$	$3,94 \pm 0,27$
	Копулятивная составляющая	9	$4,31 \pm 0,37$	$4,12 \pm 0,27$	$3,94 \pm 0,27$
	Психогенная составляющая	6	$3 \pm 0,25$	$3,2 \pm 0,23$	$3,4 \pm 0,21$
МИЭФ	75	$58,05 \pm 1,15$	$57,56 \pm 1,18$	$56,3 \pm 1,1$	



# АФАЛАЗА® – РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ

ЛП-№(000021)-(РГ-РУ)



- Афалаза® достоверно уменьшает объем предстательной железы<sup>1</sup>
- Снижает риск прогрессии ДГПЖ<sup>1</sup>
- Отодвигает сроки назначения  $\alpha$ -АБ<sup>1</sup>
- Улучшает эректильную функцию<sup>2</sup>

1. Pushkar D, et al. Cent European J Urol. 2018; 71: 427-435. doi: 10.5173/cej.2018.1803

2. Куприянов Ю.А., Раснер П.И., Рохликов И.М., Акрикиди А.А., Соловьев В.В., Марков А.А., Ноздрин Е.В., Логвинов Л.А., Василевский Р.П., Скрупский К.С., Пушкарь Д.Ю., Путиловский М.А., Эпштейн О.И. Опыт применения препарата Афалаза для лечения симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы без предшествующей терапии. Урология. 2019;3:00–00. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.3.00-00>

ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер. д.9, +7 (495) 681 93 00

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 3. Показатели шкал МИЭФ, МКФ в исследуемых группах через четыре месяца от начала лечения (M ± m)

Показатели		Норма	Группа 1 (n = 20) p < 0,05	Группа 2 (n = 25) p < 0,05	Группа 3 (n = 20) p < 0,05
МКФ (возрастная группа 36–50 лет)	Общая сумма баллов	36	31,2 ± 0,61	31,58 ± 0,67	24,8 ± 0,33
	Эректильная составляющая	9	7,26 ± 2,07	8,04 ± 0,25	3,73 ± 0,19
	Копулятивная составляющая	9	6,43 ± 0,42	8,16 ± 0,2	3,47 ± 0,13
	Психогенная составляющая	6	4,52 ± 0,29	4,9 ± 0,19	3,05 ± 0,15
МИЭФ		75	64,15 ± 0,53	70,36 ± 0,62	58,85 ± 0,44

Свою сексуальную жизнь исследуемые оценивали по шкалам МИЭФ и МКФ в первый день включения в обследование и через четыре месяца лечения. В первой и второй группах пациентов отмечалось улучшение эректильной и копулятивной составляющих опросника МКФ, что говорит об улучшении качества полового акта. Однако заметнее эффект был у мужчин из второй группы, которые получали комбинированную терапию (табл. 2, 3). Что касается шкалы МИЭФ, то здесь очевидное преимущество также оставалось за второй группой: общая сумма баллов возросла с  $57,56 \pm 1,18$  до  $70,36 \pm 0,62$ . В первой группе наблюдалось умеренное повышение показателей с  $58,05 \pm 1,15$  до  $64,15 \pm 0,53$  балла. Третья группа не продемонстрировала статистически значимого результата.

### Обсуждение

Проведенное нами обследование и лечение больных с нарушениями эрекции на фоне повышенного давления позволило выявить изменения на уровне биоактивных медиаторов и белков. Эти нарушения во многом влияют на развитие и течение деструктивного процесса в эндотелии кровеносных сосудов полового члена. Поэтому для устранения выявленных нарушений необходимо дополнение базовой антигипертензивной терапии препаратами других групп. Таковыми явились активатор эндогенной NO-синтазы и ингибитор ФДЭ-5, которые оказывают существенное влияние на целостность и работу пенильных кровеносных сосудов.

### Выводы

Применение комплексной терапии с воздействием на основные звенья патогенеза развития гипертонической болезни и эректильной дисфункции оказывает эндотелиопротекторное действие, снижая риск развития прямого повреждения и стойкой вазоконстрикции, воспаления и тромбообразования в сосудистом русле.

### Литература

1. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач.* 2012; 7: 24–28.
2. Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch.* 2010; 459: 1015–1023.
3. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет.* 2019; 6: 154–159.
4. Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И., Николаева А.А. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска. *Бюллетень СО РАМН.* 2006; 4 (122): 63–66.
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ.* 2002; 10 (1): 11–15.
6. Боккио М., Пелличчоне Ф., Пассакуале Г. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа тадалафилом связано с улучшением активности циркулирующих ангиогенных клеток у мужчин с сердечно-сосудистыми факторами риска и эректильной дисфункцией. *Атеросклероз.* 2008; 196 (1): 313–319.
7. Мохаммади Л.Н. Изменение жесткости сосудистой стенки и функции эндотелия у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 118 с.
8. Nagao T., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993; 8 (1): 1–6.
9. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 1.
10. Толеуова А.С., Тайжанова Д.Ж., Гусеинова З.К., Жексембаева С.О. Тромбофилическое состояние, обусловленное мутацией генов (PAI-1, MTHFR). *Успехи современного естествознания.* 2013; (7): 23–26.
11. Teixeira V.C., Lopes A.L., Macedo R.C.O. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J. Vasc. Bras.* 2014; 132: 108–115.
12. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica.* 2016; 2 (1): 21–40.
13. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R. et al. Methods of endothelial function assessment: description and applications. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017; 30 (3): 262–273.
14. Вельков В.В. С-белок – структура, функция, методы определения. *Лабораторная медицина.* 2006; (8).



# XV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского

## «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

27–29 марта 2023 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

### Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского
- Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

### Научная программа

- Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации
- Экология и эволюция возбудителей инфекционных болезней. Роль методов молекулярно-генетического анализа в системе мониторинга возникающих эпидемиологических угроз и ситуаций
- Инфекция COVID-19: молекулярная эпидемиология, иммунопатогенез и эволюция терапевтических подходов
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых: острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, природно-очаговые инфекции, тропические и паразитарные болезни и др.
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Новые методы и алгоритмы лабораторной диагностики инфекционных болезней. Индикации их возбудителей
- Проблемы антибактериальной и противовирусной терапии инфекционных болезней
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Проблемы профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета

Для участия в научной программе конгресса необходимо до 20 января 2023 г. направить заявку в оргкомитет на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru).

Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе конгресса.

Телефон/факс: +7 (925) 518-4791

E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru)

Усенко Денис Валериевич

### Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru) (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очного и дистанционного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

### Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru) не позднее 20 января 2023 г. (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются. Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru). Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

### Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 20 февраля 2023 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы. Подробная информация размещена на сайте [www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)

### Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

### Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

[www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)

### Дополнительная информация

#### Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: [infection@mm-agency.ru](mailto:infection@mm-agency.ru)

#### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru). Телефон: +7 (925) 839-6397

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru). Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru). Телефон: +7 (925) 518-4791

### Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство  
Medical Marketing Agency

### Генеральный информационный спонсор

www.phdynasty.ru



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЦИСТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Е.А. Яковец<sup>1</sup>, К.А. Монастырева<sup>1</sup>, И.Ю. Чудновец<sup>1,2</sup>, В.П. Трутнев<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет  
<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 25, Новосибирск

### Адрес для переписки:

Яковец Екатерина Андреевна, cantavitt@gmail.com

### Ключевые слова:

хронический цистит, инфекция мочевыводящих путей

### Резюме

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (рИМП) могут возникать не только вследствие повторного обсеменения из кишечника, но и по причине постоянного «проживания» инфекции в мочевыводящих путях (периодически эта инфекция и вызывает рецидив заболевания). При рассмотрении основных звеньев патогенеза рИМП, кроме микробного инфицирования, следует учитывать и две важнейшие составляющие – нарушение уродинамики и снижение иммунитета. Перспективным методом профилактики рИМП является терапия лизатами кишечных бактерий и бактериофагами.

### Для цитирования:

Яковец Е.А., Монастырева К.А., Чудновец И.Ю., Трутнев В.П. Сравнительная оценка эффективности лечения пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, осложненным инфекцией мочевыводящих путей. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 66–69. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_66

## COMPARATIVE EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT CYSTITIS COMPLICATED BY URINARY TRACT INFECTION

E.A. Yakovets<sup>1</sup>, K.A. Monastyreva<sup>1</sup>, I.Yu. Chudnovets<sup>1,2</sup>, V.P. Trutnev<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Novosibirsk State University  
<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 25, Novosibirsk

### For correspondence:

Ekaterina A. Yakovets, cantavitt@gmail.com

### Key words:

chronic cystitis, urinary tract infection

### Summary

Recurrent urinary tract infections (rUTIs) can occur not only due to re-contamination from the intestines, but also due to the constant “residence” of the infection in the urinary tract (periodically, this infection causes a relapse of the disease). When considering the main links in the pathogenesis of rUTIs, in addition to microbial infection, two most important components should be taken into account – impaired urodynamics and decreased immunity. A promising method for the prevention of rUTI is therapy with lysates of intestinal bacteria and bacteriophages.

### Введение

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (рИМП) представляют проблему для общественного здравоохранения, учитывая рост заболеваемости этими инфекциями среди населения, а также высокую стоимость лечения. Подсчитано, что риск развития рИМП у женщины в течение жизни составляет более 50%. После постановки диагноза

### For citation:

Yakovets E.A., Monastyreva K.A., Chudnovets I.Yu., Trutnev V.P. Comparative evaluation of treatment effectiveness in patients with chronic recurrent cystitis complicated by urinary tract infection. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; (1): 66–69. DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_66

риск повторного заражения в течение следующих 3–6 месяцев составляет 25%. Диагноз рИМП ставится при наличии трех или более инфекций, подтвержденных посевом, за предшествующие 12 месяцев или двух инфекций за предшествующие 6 месяцев. После постановки диагноза рИМП врачи обычно рекомендуют профилактические режимы для снижения частоты последующего инфицирования [1].



Существующая терапия является субоптимальной, так как распространенность уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью увеличивается, а лечение острой инфекции антибиотиками не исключает рецидивов. Эти упорно не поддающиеся лечению инфекции могут стать серьезной проблемой для здоровья и снизить качество жизни женщин.

Бактериальные инфекции мочевыводящих путей клинически проявляются различными признаками и симптомами и могут быть вызваны целым рядом микроорганизмов. В нашей статье мы сосредоточимся в первую очередь на уропатогенной кишечной палочке как этиологическом агенте ИМП, поскольку именно она ответственна за более чем 80% всех внебольничных инфекций. Другие этиологии включают инфекции, вызванные *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* и *Enterococcus*; эти микроорганизмы становятся особенно актуальными при катетер-ассоциированных и внутрибольничных инфекциях [2]. В настоящее время с каждым годом все более остро встает вопрос об антибиотикорезистентности и ее преодолении, поскольку количество устойчивых штаммов *Enterobacteriaceae* ежегодно увеличивается, что обуславливает необходимость поиска альтернативных способов борьбы с инфекциями. В последние годы перспективным методом становится терапия лизатами бактерий и бактериофагами [3].

Мочевой пузырь здоровых женщин обладает резистентностью, обусловленной рядом эффективно и постоянно действующих антибактериальных механизмов – гормонально зависимой секрецией защитных мукоидов слизистой оболочкой (IgA, секретируемый лимфоидной тканью подслизистых структур), наличием гликозаминогликанового слоя. Помимо этого, моча содержит специфические и неспецифические ингибиторы роста бактерий.

Неповрежденный уротелий имеет антиколонизационную и фагоцитарную активность. Гормонзависимая десквамация базальных и парабазальных клеток эпителия в проксимальной уретре, шейке мочевого пузыря у женщин репродуктивного возраста также служит защитным механизмом. Степень экфолиации клеток мочевого пузыря, адгезировавших микрофлору, у девушек препубертатного периода и у женщин в постменопаузе значительно снижается.

Важно, что в большинстве случаев цистит является вторичным, то есть осложняет течение имеющихся заболеваний мочевого пузыря, уретры, почек, половых органов, органов малого таза, и характеризуется вялым рецидивирующим течением, устойчивым к этиотропной терапии. Известно, что при хронических заболеваниях возникает транзиторная дисфункция иммунной системы [4].

Патогенез рецидивирующих ИМП, возбудителем которых является *Escherichia coli*, включает в себя следующие фазы:

- колонизация *E. coli* периуретральной и вагинальной областей;
- восхождение в просвет мочевого пузыря и рост клеток *E. coli* в моче в виде планктона;
- прилипание к поверхности и взаимодействие с системой защиты эпителия мочевого пузыря;

- формирование биопленки;
- инвазия и репликация путем образования внутриклеточных бактериальных сообществ мочевого пузыря, где формируются покоящиеся внутриклеточные резервуары, находящиеся в уротелии;
- колонизация почек и повреждение ткани хозяина с повышенным риском бактериемии/септицемии.

Важность вышеприведенных механизмов состоит в том, что рИМП могут возникать не только вследствие повторного обсеменения из кишечника, но и по причине постоянного «проживания» инфекции в мочевыводящих путях (периодически эта инфекция и вызывает рецидив заболевания). При рассмотрении основных звеньев патогенеза рецидивирующих ИМП, кроме микробного инфицирования, следует учитывать и две важнейшие составляющие – нарушение уродинамики и снижение иммунитета [5].

### Материал и методы

В ходе исследования был проведен анализ результатов профилактики рИМП у 40 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет. У всех пациенток на момент включения их в исследование наблюдалось обострение хронического цистита, подтвержденное клинически (по результатам опросника острого цистита) и лабораторно (результаты общего анализа мочи (ОАМ): наличие 10 лейкоцитов в 1 мл мочи; бактериологическое исследование мочи: выделение *E. coli* из мочи в титре  $\geq 10^3$  КОЕ/мл). Рецидивирующее течение ИМП определяли по соответствующим критериям: не менее двух рецидивов в течение 6 месяцев или не менее трех рецидивов в течение года.

Критерии включения: диагноз «хронический цистит, рецидивирующая инфекция, вызываемая *E. coli*», возраст от 18 до 45 лет, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие опухолей и конкрементов мочевого пузыря, цистит в стадии обострения, наличие противопоказаний к назначению терапии, лейкоплакии мочевого пузыря, положительной бактериальной культуры в посевах мочи, не обусловленной *E. coli*, дисбиоз влагалища, сахарный диабет, пре- и постменопауза, применение антибактериальных препаратов после начала профилактики, отказ пациентки от участия в исследовании.

Предварительно перед началом профилактики пациенткам было выполнено урологическое исследование, включающее в себя сбор жалоб и анамнеза, лабораторные исследования (ОАМ и бактериологическое исследование мочи).

Перед началом исследования все пациентки получили лечение антибактериальным препаратом Цефиксим 400 мг один раз в день в течение 7 дней, так как у всех было диагностировано обострение хронического цистита.

Контрольные анализы выполняли через две недели от начала лечения антибактериальным препаратом. Если результаты лабораторных исследований были в норме и у пациенток не было клинических проявлений обострения хронического цистита, проводилась процедура рандомизации. Пациентки случайным образом разделялись на две группы: первая группа (n = 20), вторая группа (n = 20).

После купирования симптомов обострения хронического цистита первой группе был назначен колиийный бактериофаг перорально по 20 мл один раз в день в течение 20 дней, во второй группе – препарат лизата кишечных бактерий (Уро-Ваксом) по 6 мг один раз в день в течение 3 месяцев.

В период исследования помимо препаратов применялась немедикаментозная терапия: соблюдение диеты (отказ от жареного, соленого, жирного), своевременное опорожнение мочевого пузыря, избегание переохлаждений и перегреваний, частая смена прокладок во время менструаций, принудительное мочеиспускание и подмывание после коитуса, подмывание после акта дефекации спереди назад.

Профилактика проводилась в течение 6 месяцев. Контрольные лабораторные исследования выполнялись через 3 и 6 месяцев с начала приема лекарственных препаратов. В случае появления симптомов ИМП пациенткам было рекомендовано обратиться к врачу. Рецидив диагностировался на основании клинического и лабораторного исследований. При возникновении рецидива хронического цистита пациентке назначался антибактериальный препарат, и она выбывала из исследования.

## Результаты

Все пациентки, включенные в исследование, до лечения антибактериальным препаратом имели обострение хронического цистита, подтвержденное клинически и лабораторно. Наиболее часто пациенток беспокоили боль и/или жжение при мочеиспускании ( $n = 32$ , 80%), учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи ( $n = 30$ , 75%), боль или дискомфорт в надлобковой области ( $n = 24$ , 60%), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря ( $n = 21$ , 52,5%), срочные позывы к мочеиспусканию ( $n = 14$ , 35%), реже беспокойство вызывало наличие крови в моче ( $n = 4$ , 10%). По данным ОАМ, диагностически значимая лейкоцитурия (более 10 лейкоцитов в 1 мл мочи) наблюдалась у 100% ( $n = 40$ ) пациенток, протеинурия – у 70% ( $n = 30$ ), бактериурия – у 100% ( $n = 40$ ) пациенток. По данным бактериологического исследования мочи, *E. coli* в значимом титре более  $10^3$  КОЕ/мл выявлена у всех пациенток ( $n = 40$ , 100%). После лечения антибактериальным препаратом у всех пациенток отсутствовали симптомы ИМП, результаты лабораторных исследований были в норме.

Во время исследования была проведена оценка симптомов ИМП с помощью шкалы оценки острого цистита (ACSS). Пациентки заполняли опросник в начале исследования, а также во время визитов к урологу через 3 и 6 месяцев. Спустя 3 месяца в обеих группах исследования – принимавших бактериофаги и лизат кишечных бактерий (Уро-Ваксом) – количество симптомов ИМП было минимальным. Такие же результаты опроса были и через 6 месяцев. Между группами статистически значимых различий в интенсивности симптомов ИМП не было ( $p > 0,05$ ).

В ходе исследования также оценивали результаты лабораторного исследования (ОАМ и бактериологическое исследование мочи) спустя 3 и 6 месяцев. Через 3 месяца исследования лейкоцитурия, протеинурия и титр *E. coli* в бактериологическом исследовании мочи достоверно снизились

в обеих группах по сравнению с контрольными исследованиями до начала профилактической терапии ( $p < 0,05$ ). Результаты пациенток первой и второй групп были сопоставимы, статистически значимых различий между группами не было ( $p > 0,05$ ). Подобная ситуация отмечалась и спустя 6 месяцев профилактики. Лейкоцитурия, протеинурия, бактериурия и титр *E. coli* в бактериологическом исследовании мочи достоверно снизились в обеих группах по сравнению с контрольными исследованиями до начала терапии ( $p < 0,05$ ). Результаты пациенток первой и второй групп были сопоставимы, статистически значимых различий между группами не было ( $p > 0,05$ ).

Через 3 месяца исследования клинически значимые лейкоцитурия и бактериурия наблюдались в группе лизата кишечных бактерий (Уро-Ваксом) в 40% случаев, в группе бактериофагов – в 35% случаев, через 6 месяцев – в 5 и 10% случаев соответственно.

За весь период приема профилактических препаратов ни у одной пациентки не возникло нежелательных побочных явлений.

## Обсуждение

Основная цель лечения пациентов с рецидивирующей ИМП – профилактика рецидивов. Для этого рекомендуются антибактериальные препараты, применяемые в низких дозах ежедневно или посткоитально в течение 6–12 месяцев. Высокую эффективность показали рандомизированные плацебо-контролируемые исследования длительной антибактериальной терапии низкими дозами, однако следует отметить, что у длительной антибиотикопрофилактики имеются недостатки, которые ограничивают широкое применение данного метода:

- различные побочные эффекты (аллергические реакции, гепатотоксичность, нефротоксичность и т.д.);
- развитие дисбактериоза кишечника, влагалища;
- появление резистентных штаммов микроорганизмов в связи с образованием биопленок [7].

Таким образом, в настоящее время важно подобрать такую профилактику рецидивов ИМП, которая позволила бы избежать антибиотикорезистентности [8].

При приеме препарата лизата кишечных бактерий активизация иммунной реакции начинается в зоне пейеровых бляшек тонкой кишки и происходит в двух направлениях:

- 1) активизация гуморального иммунного ответа (активизация Т- и В-лимфоцитов, синтез различных антител);
- 2) активизация неспецифического иммунного ответа (активизация макрофагов и НК-клеток).

Иммунные реакции не ограничиваются локальным действием в отношении уропатогенной *E. coli*. Эффекторная клетка (активированные Т- и В-лимфоциты) мигрируют в различные органы и ткани, где они более востребованы. Далее действие препарата лизата кишечных бактерий продолжается в области лимфоидной ткани мочевого тракта и уротелия и сопровождается активацией макрофагов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов ( $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -субпопуляций) и В-лимфоцитов, ответ-

ственных за продукцию секреторных иммуноглобулинов (IgA) [9]. Клинические исследования показали, что уровни сывороточных IgA и IgG ко всем 18 антигенам *E. coli* на фоне терапии препаратом значительно повышались по сравнению с контрольной группой [10]. Также получены данные, что секретируемые IgA и IgG проявляли перекрестную активность в отношении других штаммов и видов бактериальных патогенов, выделенных при ИМП [9].

В 2017 г. ВОЗ опубликовала перечень приоритетных патогенных микроорганизмов, для борьбы с лекарственной устойчивостью которых необходима разработка новых фармакологических препаратов. Одну из первых позиций занимают *E. coli*, устойчивые к цефалоспорином и карбапенемам. При поиске альтернативных лекарственных средств, которые смогли бы преодолеть резистентность микроорганизмов, особое внимание уделяется препаратам бактериофагов. Широкое использование бактериофагов ограничивается отсутствием достаточного количества правильно спланированных рандомизированных исследований, которые свидетельствовали бы об их эффективности и безопасности [11].

Бактериофаги (от лат. phages – пожирающий) представляют собой особую группу вирусов, которые избирательно вызывают лизис бактерий. Антибактериальный эффект обусловлен внедрением генома в бактериальную клетку с дальнейшим размножением и лизисом инфицированной клетки.

Бактериофаги обладают полисахарид-деполимеразой, которая может разрушать биопленки путем деградации экзополисахарида даже тогда, когда мутация фага блокирует инфицирование и лизис хозяина [12].

Особенность бактериофага – это возможность адаптации к циркулирующим среди населения бактериальным штаммам – возбудителям инфекций. Поэтому бактериофаги, которые адаптированы производителем к возбудителям определенной популяции населения, являются эффективной альтернативой антибактериальным препаратам. Исследование фармакокинетики препаратов бактериофагов к свежесекретированным возбудителям гнойно-воспалительных осложнений у урологических пациентов позволяет повысить число фагочувствительных штаммов на 10–40%. Высокий уровень выделения фагов с мочой наблюдается спустя два часа после приема препарата, а также в более отдаленные сроки (через 3–6 суток). Это свидетельствует о поддержании высокой концентрации бактериофагов за счет размножения их на гомологичных фагочувствительных микроорганизмах.

В российской литературе описан огромный опыт эффективного лечения бактериофагами урологических пациентов. Еще в 90-х гг. доказана эффективность перорального применения комплексного фиобактериофага и его дополнительного введения по дренажам, что позволяет санировать мочевые пути в 87,5% случаев и достичь клинико-лабораторного улучшения уже на 4–5-е сутки. При сравнении путей введения бактериофагов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь, хронический простатит) установлено, что бактериологическая эффективность фаготерапии была более выраженной при пероральном приеме препаратов, достигая 77–93%, в отличие от локального применения фагов через

дренажи, где эффективность не превышала 73–77%. Кроме того, эффективность пероральной фаготерапии была сопоставима с положительными результатами лечения ципрофлоксацином и намного выше, чем при антибиотикотерапии традиционными препаратами (гентамицин, налидиксовая кислота, цефазолин, ампиокс), что делает перспективным использование фаговых препаратов в лечении резистентных госпитальных инфекций [13].

## Заключение

По результатам проведенного нами исследования, лизат кишечных бактерий и препарат бактериофагов показали высокую эффективность в качестве препаратов профилактики хронического рецидивирующего цистита, вызванного *E. coli*.

## Литература

1. Dutta S., Lane F. Intravesical instillations for the treatment of refractory recurrent urinary tract infections. *Ther. Adv. Urol.* 2018; 10 (5): 157–163.
2. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (11): 946–957.
3. Васильев А.О., Зайцев А.В., Калинина Н.А. и др. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (7): 38–41.
4. Mariano L.L., Ingersoll M.A. The immune response to infection in the bladder. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17 (8): 439–458.
5. Ребров Б.А. Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45 (8): 665–673.
6. Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (9): 957–968.
7. Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current evidence on nonantibiotic prevention of recurrent urinary tract infection. *Eur. Urol. Focus.* 2019; 5 (1): 17–19.
8. Ермакова Е.И. Роль вакцинопрофилактики в терапии рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин в менопаузе. *Медицинский совет.* 2021; (4): 129–134.
9. Волкова Е.В., Хоменков В.Г., Ахматова Э.А. и др. Циткиновый статус больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016; 1: 58–64.
10. Prattley S., Geraghty R., Moore M., Somani B.K. Role of vaccines for recurrent urinary tract infections: a systematic review. *Eur. Urol. Focus.* 2020; 6 (3): 593–604.
11. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В. и др. Инфекции, связанные с образованием биопленок. *Злокачественные опухоли.* 2019; 9 (3s1): 26–31.
12. Сужаева Л.В., Егорова С.А. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020; 65 (10): 638–644.
13. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. *Медицинский совет.* 2015; 11: 49–53.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ОСТЕОАРТРИТА КРУПНЫХ СУСТАВОВО.А. Каплунов<sup>1,2</sup>, К.О. Каплунов<sup>1</sup><sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет<sup>2</sup> Центр травматологии и ортопедии  
АО «Многопрофильный медицинский центр», Волгоград**Адрес для переписки:**

Каплунов Олег Анатольевич, volortho@mail.ru

**Ключевые слова:**

остеоартрит крупных суставов, АМБЕНЕ Био, НПВП, хондропротекторы

**Для цитирования:**Каплунов О.А., Каплунов К.О. Современные возможности консервативной терапии остеоартрита крупных суставов. Фармакология & Фармакотерапия. 2023; (1): 77–73.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_70**Резюме**

В исследовании рассматриваются вопросы обоснованности и эффективности применения инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ Био, действующим компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, в качестве консервативной терапии остеоартрита крупных суставов различной степени выраженности по классификации Келлгрена–Лоуренса. В исследуемой группе пациентов (n = 30) изучались субъективные показатели визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до и после применения АМБЕНЕ Био на фоне приема рандомного нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Целью исследования было оценить эффекты предлагаемой схемы в отношении показателей ВАШ в процессе исследования (20 дней).

В результате изучения клинической эффективности рассматриваемого хондропротектора у пациентов с преобладанием артритического компонента заболевания установлены положительные результаты медикаментозной терапии. К концу наблюдения в большинстве случаев показатели ВАШ продемонстрировали статистически значимые позитивные изменения. Кроме того, почти во всех случаях совместного применения АМБЕНЕ Био и НПВП пациенты снизили дозировку последних. Клинический эффект был достигнут в большинстве случаев на 12–16-е сутки приема АМБЕНЕ Био. Ни один пациент не был исключен из исследования, все больные перенесли проведенный курс терапии удовлетворительно, нежелательных явлений не возникло.

MODERN POSSIBILITIES OF CONSERVATIVE THERAPY OF OSTEOARTHRITIS  
OF LARGE JOINTSO.A. Kaplunov<sup>1,2</sup>, K.O. Kaplunov<sup>1</sup><sup>1</sup> Volgograd State Medical University<sup>2</sup> Center for Traumatology  
and Orthopedics JSC Multidisciplinary Medical Center, Volgograd**For correspondence:**

Oleg A. Kaplunov, volortho@mail.ru

**Key words:**

osteoarthritis of large joints, AMBENE Bio, NSAIDs, chondroprotectors

**For citation:**Kaplunov O.A., Kaplunov K.O. Modern possibilities of conservative therapy of osteoarthritis of large joints. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2023; (1): 70–73.  
DOI 10.46393/27132129\_2023\_1\_70



## Summary

The study discusses the validity and effectiveness of the use of the injectable chondroprotector AMBENE Bio, the active ingredient of which is a bioactive extract from small marine fish, as a conservative therapy for osteoarthritis of large joints of varying severity according to the Kellgren–Lawrence classification. In the study group of patients ( $n = 30$ ), subjective indicators were studied using a visual analog scale (VAS) before and after the course of AMBENE Bio against the background of taking a random non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). The aim of the study was to evaluate the effects of the proposed regimen on VAS scores throughout the study (20 days).

As a result of studying the clinical efficacy of the considered chondroprotector in patients with a predominance of the arthritic component of the disease, positive results of drug therapy were established. By the end of the observation, in most cases, VAS indicators showed statistically significant positive changes. In addition, in almost all cases of joint use of AMBENE Bio and NSAIDs, patients reduced the dosage of the latter. The clinical effect was achieved in most cases on the 12-16th day of application of AMBENE Bio. None of the patients was excluded from the study, all patients tolerated the course of therapy satisfactorily, no adverse events occurred.

## Введение

Среди болезней опорно-двигательной системы дегенеративные заболевания крупных суставов стабильно занимают лидирующие места [1]. Доля инвалидизированных лиц вследствие остеоартритов (ОА) различного генеза составляет 20–30% от числа нетрудоспособных вследствие болезней суставов [2, 3].

Несмотря на ubicquitarность рассматриваемой патологии, существует несколько различных определений ОА. Отечественные специалисты рассматривают его как хроническое прогрессирующее невоспалительное заболевание суставов до конца не известной этиологии, которое характеризуется дегенерацией хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явным или скрытым умеренно выраженным синовитом [4]. По определению Американской коллегии ревматологов (ACR), ОА – заболевание, обусловленное действием биологических и механических факторов, дестабилизирующих нормальные отношения между катаболическими и анаболическими процессами в хондроцитах, внеклеточном матриксе суставного хряща и субхондральной кости [5]. Эксперты Европейской лиги общества ревматологов (EULAR) рассматривают ОА как очаговое повреждение суставного хряща с гипертрофической реакцией субхондральной кости, краевым и центральным формированием новой костной ткани (остеофитов) [6].

Несмотря на растущую актуальность рассматриваемой проблемы, в настоящее время в России отсутствует согласованная стратегия оказания медицинской помощи данной категории пациентов [7–9]. Вместе с тем некоторые международные профессиональные сообщества последовательно разрабатывают стратификацию вариантов лечения [10–12]. Среди наиболее авторитетных источников по данной проблеме – документ Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательной системы (ESCEO, 2019), предлагающий наряду с физическими методами пошаговую фармакологическую схему [10]. Ее алгоритм обосновывает необходимость базисной терапии уже на первом этапе лечения как препаратами SYSADOA,

так и топическими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При неэффективности первого этапа предлагается второй шаг – оральные формы НПВП с дальнейшей пошаговой эскалацией фармакологической терапии: соли гиалуроновой кислоты и/или глюкокортикостероиды. В случае безуспешности консервативных методов лечения – хирургическая реабилитация.

У всех рассматриваемых в настоящем исследовании пациентов при первичном обращении определялся выраженный артритический компонент патологии, определяемый клинически и лабораторно-инструментально.

*Цель исследования* – изучить обоснованность и эффективность применения АМБЕНЕ Био на фоне приема НПВП в качестве консервативной терапии ОА крупных суставов различной степени выраженности в аспекте субъективных показателей боли, состояния здоровья и удовлетворенности терапией, определяемых по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в начале лечения и на 20-й день терапии.

## Материал и методы

Проведено проспективное открытое интервенционное исследование комплексной консервативной терапии амбулаторных пациентов ( $n = 30$ ) с выраженными стадиями идиопатического ОА крупных суставов (I–III степени по классификации Келлгрена–Лоуренса). Все необходимые критерии, позволяющие проводить подобные клинические исследования, включая соответствие этическим нормам, были соблюдены в полном объеме.

Исследуемая схема терапии предполагала внутримышечное введение АМБЕНЕ Био по 2 мл через день, курс лечения составил 10 инъекций (по одной инъекции через день в течение 20 дней) совместно с НПВП (выбор препарата этой группы оставался за пациентом). Учитывая относительно длительное применение НПВП, с целью гастропротекции все больные принимали перорально омепразол по 20 мг два раза в сутки в течение всего курса терапии.

При разработке критериев включения/невключения учитывали следующие обстоятельства.

Критерии включения:

- амбулаторные больные любого пола в возрастной когорте 40–65 лет;
- подтвержденный ОА крупных суставов I–III степени по классификации Келлгрена–Лоуренса (как минимум одно рентгенографическое подтверждение диагноза в течение трех месяцев до включения в исследование), протекающий с периодами выраженного обострения (оценка боли по ВАШ 40–90 мм).

Критерии невключения:

- пациенты младше 40 и старше 65 лет;
- больные со специфическим генезом патологии (вторичный ОА);
- ОА IV степени по классификации Келлгрена–Лоуренса;
- применение местных глюкокортикостероидов и/или хондропротекторов в течение трех месяцев перед началом исследования или во время его проведения (за исключением исследуемого препарата);
- хирургическое вмешательство на пораженном суставе в течение шести месяцев и менее перед началом исследования;
- боль в суставе, вызванная чем-либо помимо ОА (например, в результате болезни Педжета);
- больные, имеющие противопоказания (НПВП-гастропатии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, беременность, лактация, наличие инфекции или повреждений кожного покрова в области инъекции) или непереносимость препаратов комплексной схемы терапии.

В качестве препарата базисной терапии в данном исследовании был выбран современный отечественный инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ Био на основе биоактивного экстракта мелкой морской рыбы, содержащего хондроитин сульфат, низкомолекулярные полипептиды, аминокислоты и микроэлементы. Уникальная технология производства позволяет получить действующие вещества высокой степени очистки, оставить в составе только низкомолекулярные полипептиды (300–600 Да), обладающие биорегуляторной активностью, что позволяет повысить скорость наступления симптоматического эффекта и длительность патогенетического действия препарата.

АМБЕНЕ Био предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его обезболивающее действие. Противовоспалительное

действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях (в частности, восстановление структуры хряща) [13].

Оценка эффективности терапии проводилась согласно опроснику по показателям боли, состояния здоровья и удовлетворенности терапией, определяемым по ВАШ в начале лечения и на 20-й день терапии. Все 30 участников, включенных в исследование, выполнили его программу.

Для статистического анализа результатов исследования использовались общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

На момент включения в исследование среди пациентов преобладали мужчины в возрасте  $55,7 \pm 6,3$  года, с давностью заболевания  $9,4 \pm 6,5$  лет, поражением тазобедренного сустава, II/II–III степенью дегенеративного процесса в фазе его обострения, периодически принимающие любой НПВП (таблица).

### Результаты и обсуждение

При исследовании эффективности изучаемой схемы терапии получены следующие результаты. Субъективные показатели оценки боли до начала терапии, определяемые по ВАШ, оказались на уровне  $71,4 \pm 9,9$  мм. После окончания терапии показатель опросника ВАШ составил  $24,9 \pm 7,3$  мм, то есть снижение интенсивности болевого синдрома оказалось статистически значимым ( $p < 0,005$ ).

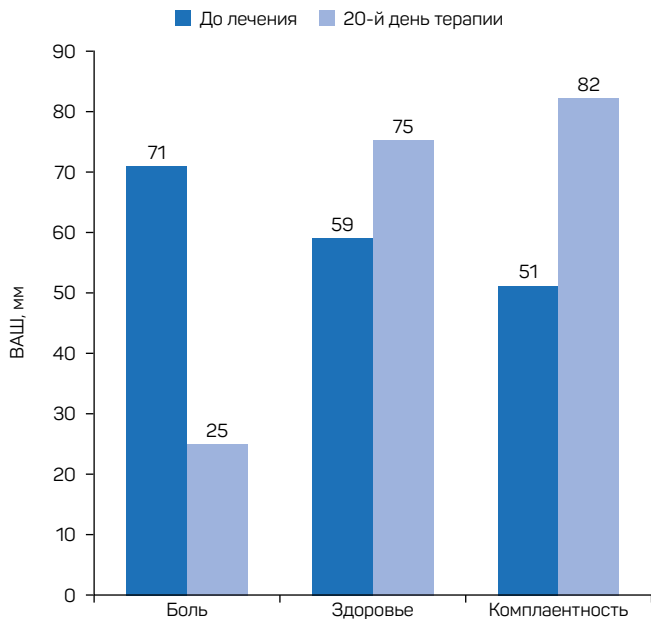
Аналогичный показатель оценки состояния здоровья также имел достоверную выраженную позитивную динамику: до терапии –  $58,9 \pm 17,1$  мм, после –  $74,8 \pm 9,9$  мм ( $p = 0,03$ ). Оценка удовлетворенности проводимой терапией возросла с  $50,8 \pm 14,9$  до  $81,5 \pm 8,2$  мм, что также имеет высокую достоверность ( $p < 0,005$ ) (рисунки).

Отметим, что большинство пациентов (83,3%) были вынуждены периодически принимать НПВП ввиду выраженного болевого компонента. Важно, что в результате терапии у 96% из них наблюдалось снижение дозы НПВП. Лишь один пациент с ОА коленных суставов II–III степени был вынужден оставить прежнюю дозировку. Что касается сроков наступления терапевтического эффекта, то все пациенты указали временной период с 12-го по 16-й день от начала применения АМБЕНЕ Био.

Обсуждая полученные результаты исследования, можно заключить следующее. Предложенная схема терапии ОА крупных суставов в клинически

Общая характеристика исследуемого контингента больных (n = 30)

Пол		Сустав					Степень выраженности ОА					НПВП		Всего
Ж	М	тазобедренный	коленный	тазобедренный + коленный	плечевой	голеностопный	I	II	I–II	II–III	III	да	нет	
14	16	14	12	2	1	1	1	11	2	11	5	25	5	30



Динамика исследуемых критериев эффективности лечения

выраженных стадиях показала значимые результаты. Отмечено статистически значимое улучшение всех исследуемых критериев, к которым относятся как показатели выраженности болевого синдрома с оценкой уровня собственного здоровья, так и уровень приверженности и удовлетворенности проводимой терапией. У абсолютного большинства пациентов за время наблюдения снизилась потребность в НПВП, что следует позитивно рассматривать как с позиций профиля клинической безопасности, так и в аспекте фармакоэкономических показателей проводимого лечения.

Полученные сведения, вполне предсказуемые с клинической точки зрения, дают основания для продолжения дискуссии вокруг рекомендуемых лечебных схем для I–III стадий ОА крупных суставов, особенно в свете требований мирового медико-правового консенсуса по обезболиванию индивида, страдающего той или иной нозологией.

## Выводы

1. При выборе тактики консервативного лечения пациентов с клинически выраженными стадиями ОА крупных суставов на амбулаторном этапе следует выделять категорию больных с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артритической.
2. Добавление к схеме комплексного консервативного лечения ОА у больных упомянутой категории препарата АМБЕНЕ Био в комбинации с НПВП позволяет добиться раннего и достоверно выраженного позитивного клинического эффекта.
3. Рекомендуется применение предложенной схемы терапии ОА крупных суставов для достижения быстрого и стойкого эффекта, учитывая обеспе-

чиваемый при этом приемлемый профиль безопасности и высокие фармакоэкономические показатели.

## Литература

1. Сазонова Н.В., Мальцева Л.В., Лунова С.Н. и др. Опыт локального направленного введения препаратов-хондропротекторов в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины при коксартрозе. *Лечащий врач*. 2021; 1 (24): 46–49.
2. Поворознюк В.В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст. *Проблемы старения и долголетия*. 2008; 17 (4): 399–412.
3. Корьяк В.А., Сороковиков В.А., Свистунов В.В. и др. Эпидемиология коксартроза. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 8: 39–36.
4. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997: 385–396.
5. Тануйлова О. Ревматология. Остеоартроз: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 1998; 14: 14.
6. Сазонова Н.В., Мальцева Л.В., Лунова С.Н. и др. Опыт локального направленного введения препаратов-хондропротекторов в зону патологических изменений суставной губы вертлужной впадины при коксартрозе. *Лечащий врач*. 2021; 1 (24): 46–49.
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11.02.2005 № 123 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами» (дата обращения 01.12.2022).
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11.08.2005 № 508 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гонартрозом» (дата обращения 01.12.2022).
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1132н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости» (дата обращения 01.12.2022).
10. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019; 4: 2–6.
11. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартанян С.Х. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO-2019. *Травма*. 2019; 20 (4): 23–38.
12. Sharma V., Anuvat K., John L., Davis M. *Scientific American Pain Management – Arthritis of the knee*. Decker: Pain related disease states, 2017. 276 p.
13. Комаров А.Н. Комплексный подход в коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения. *Фарматека*. 2022; 29 (3).

## ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ – СТРАТЕГИЧЕСКИЙ АРСЕНАЛ АНТИВИРУСНОГО ОТВЕТА

Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC 2022  
1–2 декабря 2022 года

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями в мире. Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вызывающих их вирусных агентов. Более того, благодаря новым технологиям диагностики исследователи выявляют доселе неизвестные вирусные инфекции. Высокая изменчивость вируса гриппа препятствует эффективной профилактике этого заболевания. Учитывая это, современная медицина все чаще склоняется к использованию иммуностимулирующих средств, среди которых наиболее эффективны индукторы интерферона.



## Клинические эффекты индукторов интерферона: как сделать правильный выбор?

**Г**енетическое разнообразие вирусов, их способность меняться и приспосабливаться, а также их огромное количество – общеизвестный научный факт. Считается, что общее число вирусных частиц превосходит количество всех клеток всех организмов на планете [1]. Состояние здоровья человека в большей степени определяет вирусом – совокупность всех вирусов, присутствующих в организме.

Как отметил заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор, д.м.н. Андрей Евгеньевич ШУЛЬЖЕНКО, поведение вирусов может быть различным в зависимости от их класса. Вирусы острой инфекции – ОРВИ, гриппа, COVID-19 – не задерживаются в организме человека, так как вызывают иммунный ответ. Хронические же инфекции (папилломавирусная и герпесвирусная) встраиваются в геном инфицированной клетки и длительное время пребывают в латентной форме, периодически активируясь. Известно, что присутствие в клетке одного вируса надежно защищает ее от проникновения другого.

Новый вектор развития вирусологии связывают с открытием феномена невосприимчивости, впоследствии названного вирусной интерференцией, суть которого заключается в подавлении размножения вируса, если клетка предварительно была инфицирована другим вирусом. Это открытие сделали в середине прошлого века, когда в эксперименте с куриным эмбрионом иссле-

дователи обнаружили явление интерференции между инактивированным и активным вирусами гриппа.

В каждой клетке организма человека функционирует система интерферонов (ИФН), задача которой заключается в защите от вирусного воздействия посредством блокирования его внутриклеточного размножения. Алгоритм противовирусной защиты в системе ИФН включает индукцию, продукцию, действие различных типов ИФН [2].

Интерферон служит для активации врожденного иммунитета, поэтому стратегией выживания для вирусов является подавление систем ИФН. Противодействуя медиаторам вирусного распознавания, блокируя сигнальные пути, ведущие к индукции и продукции ИФН, вирусы пытаются проникнуть в максимальное количество клеток [3].

Антивирусный статус клетке придают активация рецепторов интерферона I типа, синтез антивирусных белков внутри незараженной клетки и сигнал активации защитных генов (рис. 1).

Методы лечения острой вирусной инфекции различны. Следует помнить, что такие препараты, как ингибиторы нейраминидазы, назначаются при средней и тяжелой формах заболевания. При легком течении их применение может вызвать резистентность организма. Блокаторы M2-каналов в клинической практике применяются редко ввиду неэффективности.



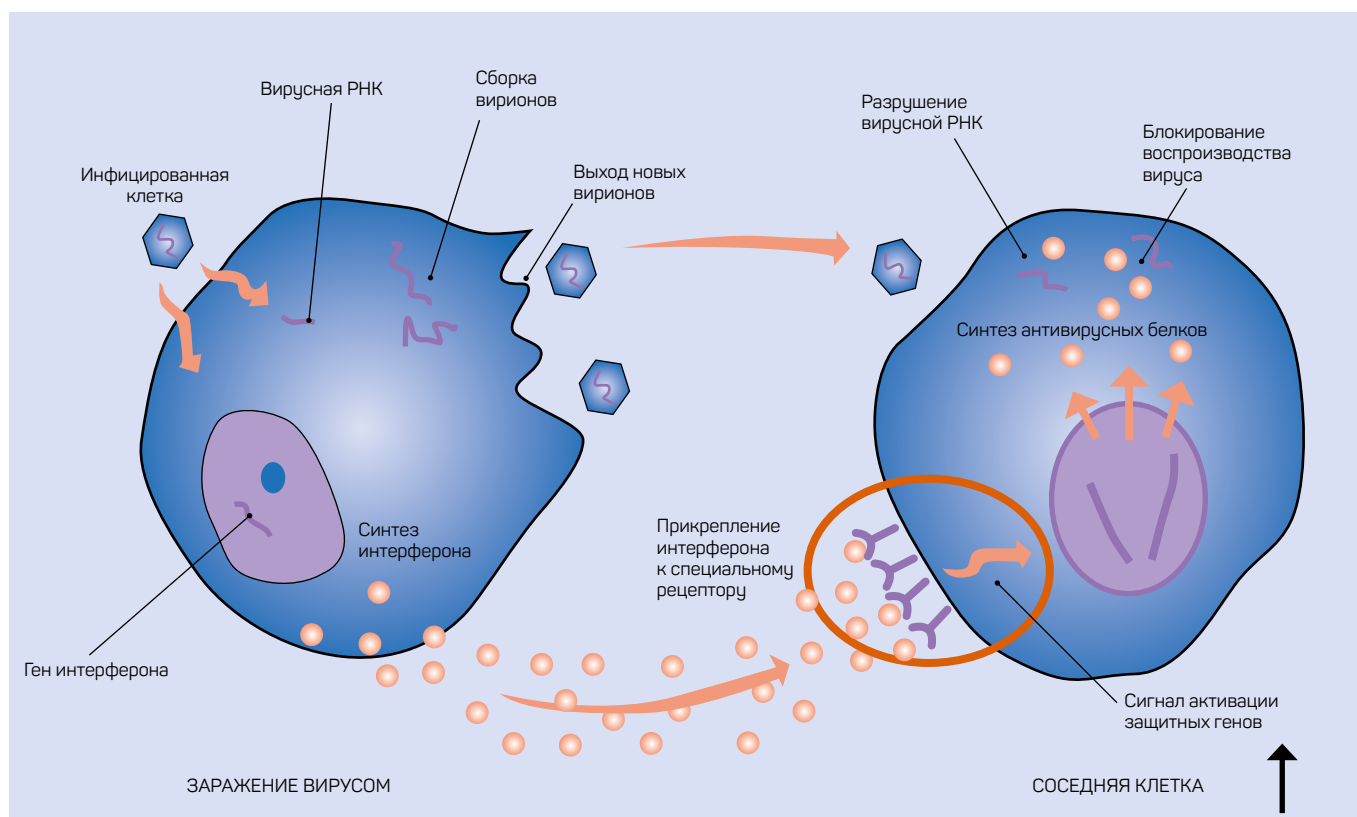


Рис. 1. Активация рецепторов интерферона

Оптимальный способ лечения ОРВИ и гриппа – это оказание иммуномодулирующего действия через систему ИФН. Наиболее оптимальным является назначение индукторов ИФН. Препараты – индукторы ИФН в форме свечей и капель действуют локально, а не системно. Однократное применение химически модифицированных индукторов ИФН длительно стимулирует синтез собственного ИФН и не влечет за собой побочных реакций, связанных с избыточным количеством экзогенного ИФН [4]. К другим преимуществам индукторов ИФН относят возможность аддитивного эффекта при комбинации с другими препаратами, отсутствие антигенности.

Эффективность и безопасность применения натриевой соли дуспиральной РНК в качестве индуктора ИФН в медицинской практике подтверждены экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями.

Ориентиром в вопросе назначения конкретных лекарственных средств и их дозировки может служить сборник научных статей «Интерферон-2011», составленный академиком РАМН Ф.И. Ершовым и профессором А.Н. Наровлянским [5].

В ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» опытным путем была изучена динамика показателей сывороточного ИФН после однократного введения индукторов ИФН. Препараты Амиксин, Кагоцел, Аллоферон и Неовир показали различные значения синтеза ИФН, длительности действия и скорости наступления эффекта (рис. 2).

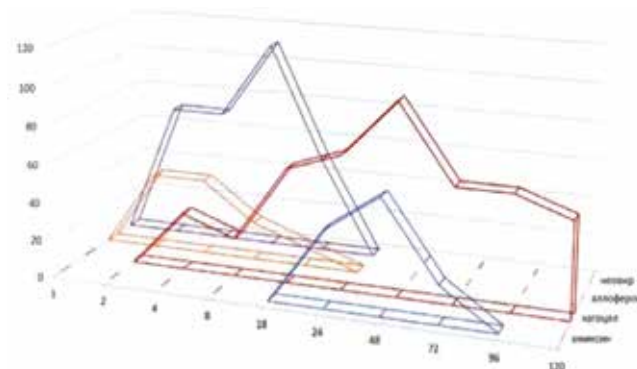


Рис. 2. Динамика показателей сывороточного интерферона после однократного введения индукторов интерферона

В завершение выступления докладчик отметил, что при всей своей противовирусной эффективности индукторы ИФН назначаются коротким курсом для купирования острой формы заболевания и не являются заменой антибиотикам и противовирусным препаратам, если те необходимы в лечении. В период ремиссии болезни могут служить профилактическим средством.

В аптеках индукторы ИФН отпускаются без рецепта, что порой приводит к их неконтролируемому использованию. Следует учитывать возрастные дозы, указанные в инструкции, во избежание развития гипореактивности, когда клетка не может выбросить интерферон, потому что его нет и необходимо время для его выработки.

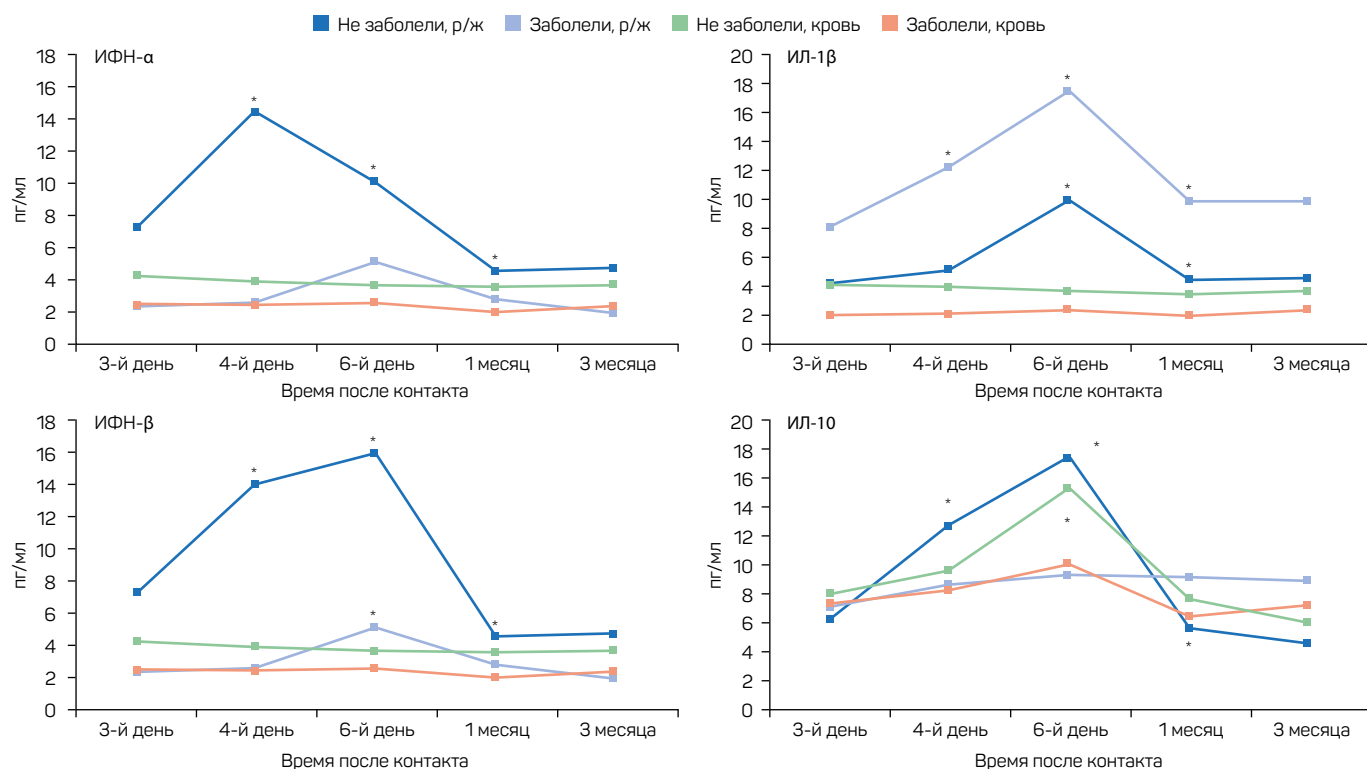


## COVID-19: контактный коморбидный пациент, особенности цитокиновой регуляции и риск осложнений

По словам профессора кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», д.м.н. Ольги Александровны РАДАЕВОЙ, цитокиновый статус пациента в острый период заболевания и в постковидный период современной наукой хорошо изучен. Однако важно выяснить, происходят ли иммунные изменения в организме на начальном этапе заражения и можно ли на основании этих изменений прогнозировать ход заболевания. О.А. Радаева представила результаты исследования, целью которого было проанализировать динамику изменения цитокинового профиля пациентов, находящихся в тесном контакте с SARS-CoV-2-позитивными больными, с учетом развития заболевания в течение последующих 14 дней. В исследование были включены лица 30–60 лет, имевшие отрицательный результат анализа на SARS-CoV-2, проведенного экспресс-методом и мето-

дом ПЦР, и прошедшие вакцинацию более шести месяцев назад. Согласно результатам исследования, возраст участников и уровень IgG в крови не являлись независимыми факторами риска возникновения заболевания. Критериями повышенного риска заражения COVID-19 были признаны динамика уровня ИФН-α в смешанной жидкости ротовой полости в течение первых трех дней, показавшая рост менее 50%, а также базовый уровень ИФН-α в крови менее 2,5 пг/мл и обхват талии > 80 см у мужчин и > 94 см у женщин (рис. 3, 4). Последнее объясняется тем, что дисфункциональный адипоцит является источником провоспалительных цитокинов и, кроме того, может влиять на системный синтез ИФН.

Исследование не учитывало различную вирусную нагрузку у пациентов, однако проводилось в период, когда доминирующим вариантом SARS-COV-2 был омикрон, который в меньшей степени подавляет синтез ИФН.



\*  $p < 0,001$  при сравнении динамических показателей. ИЛ – интерлейкин; р/ж – ротовая жидкость.

Рис. 3. Динамика уровней ИФН-α, ИФН-β, ИЛ-1β и ИЛ-10 у контактных пациентов в крови и ротовой жидкости в зависимости от последующего развития COVID-19

# Индуктор эндогенных интерферонов I и II типов ( $\alpha, \beta, \gamma$ )



**Быстрое контролируемое действие**

Продукция интерферонов через 2-6 часов после введения и возврат к фоновым значениям в течение 2-х суток<sup>1</sup>

**Возможность комплексного лечения и профилактики**

Применение в комплексной терапии с антибиотиками и противовирусными средствами позволяет повысить эффективность лечения<sup>1</sup>

**Гибкие схемы терапии**

Грипп, ОРВИ – 1 инъекция, генитальный и опоясывающий герпес – 3 инъекции, инфекционные урогенитальные заболевания (в том числе хламидиоз – 4 инъекции)<sup>1</sup>

## Механизм<sup>1</sup> действия Радамина Виро:

1

Оптимизация воспалительной реакции

2

Активация синтеза белков, тормозящих процесс производства вирусных копий в пораженных клетках

3

Стимуляция репаративных и регенеративных процессов

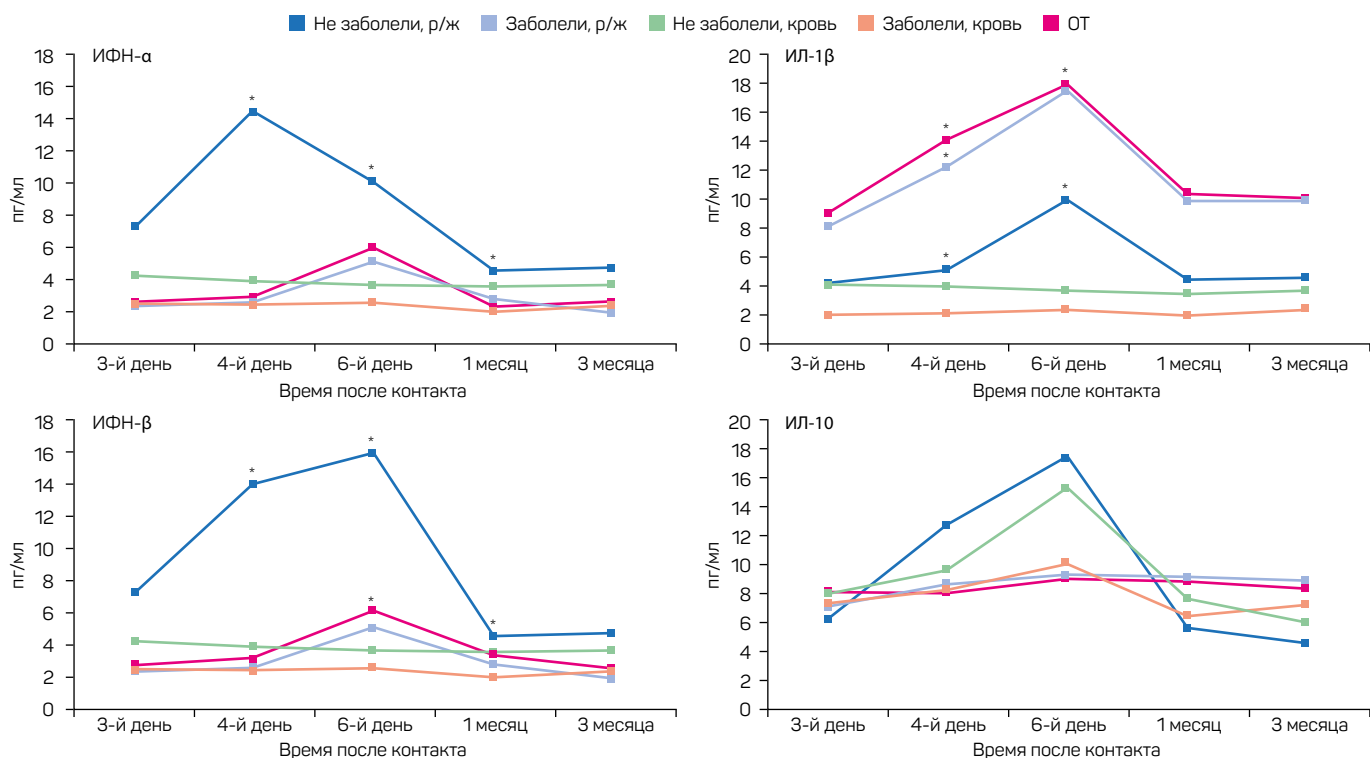
4

Активация неспецифической резистентности организма



<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению

Реклама



\*  $p < 0,001$  при сравнении динамических показателей. Здесь и далее  $K = 4$  (для показателей р/ж). ИЛ – интерлейкин; р/ж – ротовая жидкость; ОТ – окружность талии.

Рис. 4. Динамика уровней ИФН-α, ИФН-β, ИЛ-1β и ИЛ-10 у контактных пациентов с окружностью талии > 80/94 см в крови и ротовой жидкости от последующего развития COVID-19

На фоне применения препарата РАДАМИН®ВИРО (нуклеинат натрия) коморбидные пациенты с ожирением I степени и избыточной массой тела, у которых определялись меньшие концентрации ИФН-α, ИФН-β в крови и слюне, а также наблюдалась замедленная динамика их роста при контакте с SARS-CoV-2, не заболели после контакта в значимо большем проценте случаев.

Препарат РАДАМИН®ВИРО (производитель ГК «Промомед»), основу которого составляет разработанная по новой методике активная фармацевтическая субстанция – РНК двуспирализованной натриевой соли, являясь индуктором ИФН «раннего типа», обладает высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем безопасности, что продиктовано современными требованиями в контексте повышения результативности лечения.

РАДАМИН®ВИРО оказывает влияние на интерфероновый статус коморбидных пациентов при инфицировании SARS-CoV-2, в том числе в рамках местного иммунитета, способствует снижению риска развития COVID-19, но без избыточного стимулирования данного звена иммунитета.

Исследования цитокиновой регуляции и риска осложнений у COVID-19-контактных коморбидных больных еще продолжаются. В качестве промежуточного итога можно утверждать, что развитие COVID-19 у таких пациентов ассоциировано с более низкими базовыми



уровнями ИФН-α и ИФН-β в смешанной ротовой жидкости и их медленным ростом при инфицировании, что коррелирует с обхватом талии. Дальнейшее изучение иммунопатогенеза начальных стадий взаимодействия в системе «макроорганизм – SARS-CoV-2-иммунотропный препарат» позволит определить спектр терапевтических мишеней, которые можно регулировать, применяя препараты, прошедшие стадии исследований в соответствии с принципами доказательной медицины.

мишеней, которые можно регулировать, применяя препараты, прошедшие стадии исследований в соответствии с принципами доказательной медицины.

### Литература

1. Koonin E.V., Senkevich T.G., Dolja V.V. The ancient Virus World and evolution of cells. *Biol. Direct.* 2006; 1: 29.
2. Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспирализованной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (11): 643–649.
3. Shim J.M., Kim J., Tenson T. et al. Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis. *Viruses.* 2017; 9 (8): 223.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии.* 2015; 60 (2): 5–10.
5. Интерферон-2011. Сборник научных статей. Под ред. Ф.И. Ершова, А.Н. Наровлянского. М., 2012. 512 с.





РОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС

# «МЕДИЦИНСКИЙ ФИТНЕС»

ПРОГРАММА КОНГРЕССА БУДЕТ ПОДАНА  
НА АККРЕДИТАЦИЮ В КОМИССИЮ ПО НМО

МОСКВА, НОВЫЙ АРБАТ, д.36

20-21 АПРЕЛЯ 2023 г.

Реклама

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА САЙТЕ  
[EXRODATA.INFO](http://EXRODATA.INFO)

# КУРС ПО ПРЕНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ И АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ



Курс нацелен на улучшение качества образовательного процесса специалистов во всех регионах страны и расширение их кругозора в области возможной помощи ребенку на этапе его внутриутробного развития.

## Цели курса:

- улучшение ранней выявляемости пороков развития центральной нервной системы плода и прогнозирования исходов этих пороков развития;
  - правильный выбор тактики ведения беременности и своевременного внутриутробного лечения и определения места и метода родоразрешения для последующей безопасной маршрутизации новорожденных в специализированные стационары
- **Продолжительность обучения – 18 акад. часов**
  - **Старт обучения – февраль 2023**
  - **Формат: лекции в записи и очные тренинги**
  - **Обучение на курсе - бесплатное**
  - **Сертификат по завершении обучения**
  - **Набор в группы с февраля по июль 2023**

## ЛЕКТОРЫ КУРСА – ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ



**Костюков К.В.**

д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, врач акушер-гинеколог, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.



**Чугунова Л.А.**

к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Организатор обучения: Институт Spina Bifida – онлайн-ресурс, созданный благотворительным фондом «Спина бифида» для обучения медицинских сотрудников и специалистов, работающих с детьми с диагнозом spina, а также родителей детей со spina bifida

Записаться на обучение можно на сайте фонда «Спина бифида» [www.helpspinabifida.ru](http://www.helpspinabifida.ru)



Создание курса и проведение обучения поддерживается техническим партнером – порталом медицинского онлайн-образования Med.Studio и проектом “Добрые дела” компании Oil Energy

На правах рекламы

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации

XI Ежегодная научно-практическая конференция

# Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога

29 марта 2023, Москва

Председатели: Петунина Нина Александровна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России в Центральном федеральном округе

Мкртумян Ашот Мусаелович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «Московский Клинический научный центр имени А.С. Логинова» ДЗМ

Место проведения: г. Москва

Конференция проходит аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте [www.med-praktikum.ru](http://www.med-praktikum.ru)  
Контакты для связи с оргкомитетом: тел. +7 (499) 728-06-38,  
e-mail: [info@med-praktikum.ru](mailto:info@med-praktikum.ru)

Мед·практикум



XXX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

**ЧЕЛОВЕК**

И

**ЛЕКАРСТВО**

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

**#ЧИЛ2023**

**10.04 - 11.04**

НА НОВОЙ ПЛОЩАДКЕ  
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

**12.04 - 13.04**  
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



## КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
посвященный 100-летию академика И.Б.Солдатова

«ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ»

САМАРА 

отель «Холидей  
Инн Самара»

23-25

ул. Алексея  
Толстого, 99

МАРТА

 XII 2023  
ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ФОРУМ  
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ РОССИИ

СПБ 

25-27 АПРЕЛЯ

гостиница «Москва»  
Пл. А.Невского д 2

 V КОНГРЕСС НАЦИОНАЛЬНОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ  
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ РОССИИ

СОЧИ 

1-3 НОЯБРЯ

Реклама

### Организаторы мероприятия:



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



По вопросам участия в мероприятиях обращаться по адресу: [info@pfco.ru](mailto:info@pfco.ru), ООО «ПолиФорум Групп»  
(официальный технический организатор мероприятий Национальной медицинской ассоциации  
оториноларингологов России)

# Российский конгресс «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» 16–19 мая 2023

Мероприятие пройдет в формате онлайн:  
<https://webinars-rmanpo.ru/nolinocere/>

## ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ



**Председатель**

**СЫЧЁВ ДМИТРИЙ  
АЛЕКСЕЕВИЧ**  
академик РАН,  
д.м.н., профессор



**Почетный  
сопредседатель**

**ПЕТРОВ ВЛАДИМИР  
ИВАНОВИЧ**  
академик РАН,  
д.м.н., профессор



**Почетный  
сопредседатель**

**КУКЕС ВЛАДИМИР  
ГРИГОРЬЕВИЧ**  
академик РАН,  
д.м.н., профессор

### В РАМКАХ РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА

#### «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» СОСТОЯТСЯ:

▶ Всероссийское совещание  
«Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»

▶ Заседание учебно-методической комиссии по клинической фармакологии

▶ Заседание профильной комиссии Минздрава России по клинической фармакологии

▶ XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»

▶ Семинар Кокрейн Россия

▶ Награждение победителей конкурса по клинической фармакологии среди ординаторов «Переслушавшая Б.Е. Вотчала»

**XIV Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Безопасность медицинской помощи»**

**VI Российская школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии**

Узнать подробности и зарегистрироваться: <https://webinars-rmanpo.ru>

Программа мероприятия будет подана на аккредитацию в системе НМО.

Участие бесплатное.

Конгресс включен в перечень официальных ведомственных мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на текущий год согласно приказу № 818 от 29 декабря 2022 года.

#### Организатор



#### Соорганизаторы и партнеры



**НАЦИОНАЛЬНАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ПАЛАТА**

#### При поддержке



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ  
СЛУЖБА  
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

# План научно-практических мероприятий РОДVK на 2023 год

Утвержден решением 23-й Конференции РОДVK 20 сентября 2022 года.  
Протокол Конференции РОДVK № 23 от 20.09.2022 г.



## 17 февраля / г. Тула

Конференция дерматовенерологов и косметологов Тульской области.

Организуется Тульским региональным отделением РОДVK



## 10 марта / г. Самара

XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.

Организуется Самарским региональным отделением РОДVK



## 7 апреля / г. Владикавказ

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.

Организуется Северо-Осетинским региональным отделением РОДVK



## 21 апреля / г. Воронеж

VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.

Организуется Воронежским региональным отделением РОДVK



## 12 мая / г. Москва

XXXX Научно-практическая конференция «Рахмановские чтения» с международным участием.

Организуется Московским региональным отделением РОДVK



## 25–26 мая / г. Саратов

X Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».

Организуется Саратовским региональным отделением РОДVK



## 15–16 июня / г. Волгоград

X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа.

Организуется Волгоградским региональным отделением РОДVK



## 8 сентября / г. Пенза

Конференция дерматовенерологов и косметологов Пензенской области.

Организуется Пензенским региональным отделением РОДVK



## 19–22 сентября / г. Москва

XXIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов



## 29 сентября / г. Севастополь

IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.

Организуется региональными отделениями РОДVK г. Севастополя и Республики Крым



## 12–13 октября / г. Новосибирск

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДVK



## 26–28 октября / г. Санкт-Петербург

XVII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДVK



## 23–24 ноября / г. Казань

XIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа.

Организуется региональным отделением РОДVK Республики Татарстан



# Ферретаб® комп.

ФУМАРАТ ЖЕЛЕЗА (50 МГ ЭЛЕМЕНТАРНОГО ЖЕЛЕЗА) + ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА 500 МКГ<sup>2</sup>

## ЖЕЛЕЗНАЯ ПОДДЕРЖКА организма



## ПРЕПАРАТ 3-го ПОКОЛЕНИЯ<sup>1</sup> для профилактики и лечения железодефицитных состояний<sup>2</sup>

### SMART-капсула пролонгированного действия<sup>1,2</sup>

- Минимально короткий интервал для поднятия уровня гемоглобина более 110 г/л – от 10 дней<sup>3</sup>
- Фумарат железа крайне редко вызывает нежелательные эффекты со стороны ЖКТ<sup>3</sup>
- Железо встроено в инертный матрикс мини-таблетки с постепенным высвобождением<sup>1</sup>
- При беременности защищает организм от действия тератогенных факторов<sup>2</sup>

1. Адаптировано. Громова О.А., Торшина И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 672 с. : ил. – DOI: 10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672, с. 535

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферретаб® комп. П N013723/01

3. Адаптировано. Торшин И.Ю. с соавт. Метаанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. № 5, 2015, с. 30

**Торговое название:** Ферретаб® комп. **Регистрационный номер:** П N013723/01. **МНН:** железа фумарат+фолиевая кислота. **Лекарственная форма:** капсулы пролонгированного действия. **Состав:** в 1 капсуле содержатся 3 минитаблетки с железом фумаратом и 1 мини-таблетка с фолиевой кислотой. **Активные вещества:** железа фумарат 163,56 мг (эквивалентно 50 мг железа), фолиевая кислота 0,54 мг (эквивалентно 0,5 мг сухого вещества).

**Фармакотерапевтическая группа:** железа препарат + витамин. Код АТХ В03 АD 02.

**Показания к применению:** лечение и профилактика железодефицитных состояний, вызываемых беременностью, нарушением всасывания железа из желудочнокишечного тракта, длительными кровотечениями, несбалансированным и неполноценным питанием. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Заболевания, сопровождающиеся накоплением железа в организме (апластическая гемолитическая анемия, талассемия, гемохроматоз, гемохроматоз). Нарушение усвоения железа (сидероахрестическая анемия, свинцовая анемия, пернициозная анемия (недостаточность витамина В12). Анемия, которая не вызвана недостатком железа или фолиевой кислоты.

**Способ применения и дозы:** Ферретаб® комп. принимают внутрь по 1 капсуле в день натощак, обильно запивая жидкостью. При выраженном недостатке железа или фолиевой кислоты нужно увеличить дозу до двух или трех капсул в сутки. Поддерживающее лечение следует продолжать как минимум 4 недели после достижения нормального уровня гемоглобина для нормализации ферритина сыворотки, отражающего запасы железа в организме. **Побочные действия:** Ферретаб® комп. хорошо переносится пациентами. В отдельных случаях возможно временное неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт (чувство наполнения и неприятные ощущения в желудке, тошнота, рвота), аллергические реакции, запор.

**Особые указания:** возможно применение Ферретаб® комп. при беременности и в период грудного вскармливания при наличии показаний. **Форма выпуска:** капсулы пролонгированного действия. **Срок годности:** 3 года.

**Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель готовой лекарственной формы:** «Г.Л. Фарма ГмБХ», Индустриштрассе, 1, А-8502, Ланнах, Австрия.

FER/RU/122022/546

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

**Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ:** ООО «Ацино Рус»,

ООО «Ацино Рус», 129110, г. Москва, Олимпийский просп., д. 16, стр. 5, этаж 6, пом. 1

Тел. + 7 (495) 502-92-47, e-mail: quality\_rus@acino.swiss, medinfo\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ