



**Силантцева Елена Сергеевна**  
заместитель главного врача  
по реабилитации  
клинического госпиталя  
«Лапино», д.м.н. в области  
акушерства и гинекологии,  
восстановительной  
медицины, физиотерапии,  
курортологии и  
спортивной медицины

## Опыт применения аллогенного пептидного препарата «Мэлсмон» при подготовке к программам вспомогательной репродукции

*Силантцева Е.С., Овчинникова М.М., Камилова Д.П., Тищенко М., Кузина С.В.  
Клинический госпиталь «Лапино»; Клиника «Мать и дитя» Кунцево*

*Представлены результаты исследования терапевтической эффективности и безопасности применения аллогенного полипептидного препарата «Мэлсмон» при подготовке к протоколам вспомогательной репродукции у пациенток с предшествующими неудачами.*

Несмотря на стремительное развитие современной медицины, проблема женского бесплодия является одной из самых актуальных в гинекологии, а эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не превышает 40%. Важные причины, влияющие на результат: качество эмбрионов (женский фактор – состояние «овариального резерва») и качество эндометрия («потенциал имплантации»).

Прогрессирующее снижение овариального резерва приводит к преждевременной или своевременной недостаточности яичников (менопауза), когда невозможно получение ооцитов. Но в настоящее время нет общепринятых методов повышения эффективности ВРТ при снижении овариального резерва. Существенной и трудно преодолимой проблемой являются нарушения имплантации<sup>1</sup>. Возможными маркерами имплантационных неудач может служить истончение эндометрия более 7 мм и нарушение маточной гемодинамики, изученной при помощи доплерометрии сосудов матки<sup>2,3</sup>.

В России традиционно широко применяют лечебные физические факторы (электро-, магнито-, лазеро- и др. терапию) для повышения потенциала имплантации эндометрия в программах ЭКО, подготовки эндометрия к беременности при бесплодии и невынашивании беременности, при «тонком» эндометрии<sup>4</sup>. Существует опыт использования физиотерапии для лечения преждевременного истощения яичников при наличии последствий хронического воспалительного процесса<sup>5</sup>.

В Российской Федерации с 2011 года зарегистрирован лекарственный препарат «Мэлсмон». Это экстракт, содержащий различные биомолекулы плаценты. Препарат производится в Японии, где его используют для терапии широкого спектра состояний в различных областях медицины. В России аллогенный полипептидный препарат «Мэлсмон» показан для коррекции астенических состояний у женщин в пери- и постменопаузе, характеризующихся снижением внимания, работоспособности, чрезмерной возбудимостью, реактивностью. По данным ряда опубликованных исследований, «Мэлсмон»-терапия позволяет смягчить симптомы менопаузы оказывает влияние на процессы старения, восстанавливает овариальную функцию при преждевременном истощении яичников<sup>6,7,8,9,10,11</sup>. Это дает основание предположить возможность эффективного применения данного препарата у пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию в протоколах ВРТ. Интерес представляет и способность

экстракта плаценты потенцировать заживление ран; активировать пролиферацию фибробластов; повышать экспрессию важнейших регуляторов регенерации: трансформирующего фактора роста (TGF), фактора роста фибробластов (FGF); и ангиогенеза - сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF)<sup>12</sup>. Если рассматривать регенерацию и пролиферацию эндометрия, как схожий с раневым процесс, то закономерна возможность оптимизации трансформации эндометрия в фертильном цикле путем PPP-терапии. Кроме того, использование физических энергий может служить средством направленного транспорта и «поселения» (хоуминга) клеток (физиомодифицированная клеточная терапия) и биологически активных веществ в тканях подвергающихся воздействию<sup>13</sup>. Поэтому, целесообразным представляется комплексное использование лечебных физических энергий и терапии пептидами плаценты у пациенток с нарушением репродуктивной функции на этапе подготовки к ВРТ при предшествующих неудачах.

Целью нашего исследования стало клинко-патогенетическое обоснование использования пептидного препарата «Мэлсмон» в комплексной подготовке к программам вспомогательной репродукции пациенток с нарушением репродуктивной функции (НРФ). Материал исследования составили женщины со «слабым ответом» на стимуляцию (n=15) и пациентки, имеющие 2 и более неудачи имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества (n=42).

**В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК СО «СЛАБЫМ ОТВЕТОМ»** (n=15) на стимуляцию критериями включения стали: получение 3 и менее ооцитов при стимуляции стандартными дозами гонадотропинов; возраст 35 и более лет; сохраненный ритм менструаций. Критериями исключения: возраст более 45 лет и уровень ФСГ в плазме крови более 20 г/л. Дизайн исследования включал оценку овариального резерва до и после комплексной терапии (10-15 введений пептидного препарата по 2 мл с 3-5 дня цикла через 2-7 дней на фоне электротерапии и после ее завершения), путем трансвагинальной эхографии на 3 день цикла с подсчетом антральных фолликулов и оценки концентрации ФСГ и АМГ в плазме крови. **Через 1,5-2 месяца после начала лечения выявлена положительная динамика у 61% пациенток: увеличение числа антральных и пунктированных фолликулов; число полученных ооцитов и число полученных эмбрионов. А также тенденция к снижению ФСГ и повышению АМГ.**

## Женская Консультация №4 2016

### ДИЗАЙН 1 (Группа «слабый» ответ)

Стандартный объем обследования, предшествующий ВРТ.  
Все необходимое хирургическое и медицинское лечение.  
Стимуляция стандартными дозами гонадотропинов.



Применение аллогенного плацентарного пептидного препарата при подготовке к программам вспомогательной репродукции, Силантьева Е.С., д.м.н., гинеколог, заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпиталя «Липино», ГК «Мать и дитя», Москва

**В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК С НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ** (n=42), критериями включения стали 2 и более неудачи при переносе эмбрионов хорошего качества; критериями исключения - возраст 40 и более лет; перенос донорских эмбрионов или эмбрионов после ПГД; наличие патологии эндометрия, требующей медикаментозного или хирургического лечения. Дизайн исследования подразумевал 5 введений пептидного препарата по 6 мл с 2-3 дня менструального цикла, через 1-2 дня, на фоне физиотерапии. В том же цикле, не ранее, чем через 2-3 дня после завершающей инъекции, перенос криоэмбрионов.

При сравнении данных трансвагинальной эхографии (М-эхо) и параметров доплерометрии сосудов матки в период «окна имплантации» до- лечения и в фертильном цикле применения пептидной терапии, выявлено достоверное увеличение толщины эндометрия (с  $0,72 \pm 0,14$  см до  $0,97 \pm 0,12$  см;  $p < 0,05$ ) и улучшение гемодинамики в сосудах матки. Наибольший интерес представляют данные статистического анализа частоты наступления беременности у пациенток этой группы. Всего перенос эмбрионов был проведен у 34 из 42 женщин, получивших лечение. Мы сравнили частоту наступления беременности у данной группы пациенток и аналогичной категории женщин, не прошедших такую терапию. Причем, в группу контроля были включены пациентки, не только соответствующие критериям включения и исключения, но и отвечающие требованиям метода «подбора пар». Каждой больной, которой был проведен перенос (основная группа), соответствовала пациентка схожая по основным, значимым для репродукции критериям (контрольная группа): возраст, число неудачных переносов, сопутствующие гинекологические заболевания, величина М-эхо на момент переноса, состояние маточной гемодинамики.

**Частота наступления беременности в основной группе составила 52,9%, в контрольной – 21% ( $p=0,04$ ; точный критерий Фишера), что превышает среднюю частоту наступления беременности в аналогичной группе больных по данным литературы, в том числе в наших**

**собственных исследованиях, где применяли только физиотерапию.**

Важно подчеркнуть, что введение плацентарного препарата все пациентки переносили хорошо. За период наблюдения не менее 3 месяцев, не выявлено прогрессирования течения сопутствующих пролиферативных гинекологических заболеваний (миома матки малых размеров, внутренний эндометриоз) по данным рутинного клинического, в том числе гинекологического, исследования и трансвагинальной эхографии в динамике лечения.

Очевидно, что механизм лечебного действия плацентарного пептидного препарата «Мелсмон» на потенциал имплантации эндометрия и процессы фолликулогенеза требует дальнейшего изучения. В настоящее время исследование продолжается в силу недостаточного количества наблюдений.

Однако, применение данного препарата является эффективным методом повышения результативности ВРТ у наиболее сложных категорий пациенток с НРФ и может быть рекомендовано к использованию при повторных неудачах вспомогательных репродуктивных технологий.

### Литература:

1. Rajaei S., 2011; Hasegawa E., 2011; Xu B., 2012.
2. Kumbak B., Erden H.F., 2009; Richter K.S., 2007.
3. Miwa I. et al., 2009.
4. Стругацкий В.М., 2002; Шишканова О.В., 2007; Шагербиева Э.Н., 2007; Алиева К.У., 2008; Волкова Е.В., 2015; Силантьева Е.С. 2006; 2008; 2015.
5. Царегородцева М.В.; Силантьева Е.С., 2008.
6. Карасава Есуки с соавт., 1981.
7. Kong M.H. et al, 2008.
8. Jung-Hwan Kim et al., 2008.
9. Сутурина Л.В. С соавт., 2014.
10. Хиroyuki Ёшимура с соавт., 2014.
11. Измайлова Т.Д., 2016.
12. Briguglio A., 1962; Liu K.X. et al, 1998; Cho H.R. et al, 2008.
13. Пономаренко Г.Н., 2008.

## Женская Консультация №4 2016

### ДИЗАЙН 2 (Группа «Неудачи имплантации»)

Стандартный объем обследования, предшествующий ВРТ.  
Все необходимое хирургическое и медицинское лечение.  
Стимуляция стандартными дозами гонадотропинов.

1 менструальный цикл

Дни менструального цикла																					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
			Мэлсмон-терапия: 3 ампула (6 мл), через день, совместно с магнитотерапией																		
				Магнитотерапия: 5 дней лечения, ежедневно																	
			Медикаментозная поддержка: эстрадиол 3 гр, t/d, e/d																		
				микропрогестерон 600 мг, v/v, e/d или дидрогестерон 20 мг per os, e/d																	

Новый протокол стимуляции

Применение аллогенного плацентарного пептидного препарата при подготовке к программам вспомогательной репродукции, Силантьева Е.С., д.м.н., гинеколог, заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпиталя «Лапино», ГК «Мать и дитя», Москва

### Результаты исследования через 1,5 месяца

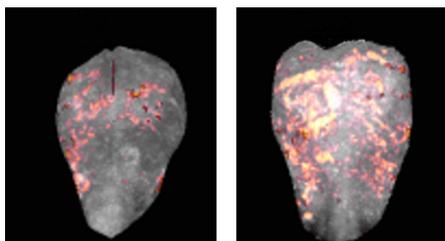
- Достоверное увеличение толщины эндометрия (с  $0,72 \pm 0,14$  см до  $0,97 \pm 0,12$  см;  $p < 0,05$ )
- Улучшение гемодинамики в сосудах матки

Профиль безопасности: отсутствие прогрессирования течения сопутствующих пролиферативных гинекологических заболеваний (миома матки малых размеров, эндометриоз)

#### Данные доплерометрии сосудов матки (n=42)

до лечения

после лечения



3D-реконструкция матки  
VOCAL Voluson 730 Expert

#### Данные трансвагинальной эхографии (n=42)



Применение аллогенного плацентарного пептидного препарата при подготовке к программам вспомогательной репродукции, Силантьева Е.С., д.м.н., гинеколог, заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпиталя «Лапино», ГК «Мать и дитя», Москва