

# Расширение возможностей лекарственной терапии климактерического синдрома у больных раком молочной железы

Л.В.Покуль<sup>1,2</sup>, Б.А.Ясько<sup>3,4</sup>, М.Г.Лебедева<sup>2</sup>, М.Р.Оразов<sup>2</sup>, О.С.Сакулцан<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Новороссийский клинический центр, Новороссийск, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Кубанский государственный университет, Краснодар, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Новороссийский клинический онкологический диспансер №3, Новороссийск, Российская Федерация

**Цель.** Изучение влияния аллогенной плацентарной Мэлсмон®-терапии на качество жизни больных раком молочной железы (РМЖ) с оценкой возможных рисков рецидива болезни.

**Пациенты и методы.** Обследована 71 пациентка репродуктивного возраста (38,3 ± 5,5 года) с инвазивным РМЖ без признаков специфичности 2–3-й степени злокачественности, после комплексного лечения. У всех пациенток имела место среднетяжелая форма климактерического синдрома (КС). Выделены две группы обследованных женщин: I (основная, n = 33) группа, в которой для купирования климактерических расстройств применяли гидролизат плаценты человека (Мэлсмон®/Melsmon); в группе II (группа сравнения, n = 38) использовали седативную, витаминно-, фитотерапию. Аллогенная плацентарная терапия препаратом Мэлсмон® применялась в течение 4 нед. по 2 мл подкожно через день (3 раза в неделю), в дальнейшем все пациентки переведены на поддерживающую дозировку: 2 мл подкожно 2 раза в неделю в течение еще 8 нед. (общий курс лечения 12 нед.).

**Результаты.** В основной группе (Мэлсмон®-терапия) обнаружено уменьшение вегетативных расстройств через 12 нед. в 3 раза, в то время как в группе II данного изменения не наблюдали. Отмечено выраженное улучшение качества сна у женщин группы I. Анализ стрессоров, заложенных в перечень утверждений использованной психодиагностической методики, показывает, что стресс-реакции респондентов группы I в виде тревоги (беспокойства), раздражительности, переживаний из-за неконтролируемости происходящих в жизни событий, потери уверенности в способности и возможности решать личные проблемы значительно ниже, чем у женщин, включенных в группу II. В процессе Мэлсмон®-терапии отмечена позитивная динамика липидного профиля крови больных группы I. В целом в группе I отмечено снижение уровня триглицеридов в 1,8 раза, липопротеидов низкой плотности – в 1,8 раза, с 1,3-кратным повышением секреции липопротеидов высокой плотности.

**Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали эффективность лечения КС гидролизатом плаценты человека, проявившуюся в выраженном снижении вегетативных, метаболических и психологических проявлений КС. За период терапии и по настоящее время рецидивов РМЖ не обнаружено. Использование Мэлсмон®-терапии позволяет расширить возможности лекарственной терапии, направленной на улучшение качества жизни у больных РМЖ, отягощенных климактерическим синдромом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, климактерический синдром, липидный профиль, гидролизат плаценты человека

**Для цитирования:** Покуль Л.В., Ясько Б.А., Лебедева М.Г., Оразов М.Р., Сакулцан О.С. Расширение возможностей лекарственной терапии климактерического синдрома у больных раком молочной железы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(1): 136–143. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-136-143

## Expanding drug therapy options for menopausal syndrome in patients with breast cancer

L.V.Pokul<sup>1,2</sup>, B.A.Yasko<sup>3,4</sup>, M.G.Lebedeva<sup>2</sup>, M.R.Orazov<sup>2</sup>, O.S.Sakultsan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Novorossiysk Clinical Center, Novorossiysk, Russian Federation;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Kuban, Russian Federation;

<sup>4</sup>Kuban State University, Kuban, Russian Federation;

<sup>5</sup>Novorossiysk Clinical Oncology Dispensary No 3, Novorossiysk, Russian Federation

### Для корреспонденции:

Покуль Лилиана Викторовна, доктор медицинских наук, заместитель директора Новороссийского клинического центра ФМБА России; доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Адрес: 353900, Новороссийск, ул. Новороссийской Республики, 16/18  
Телефон: (861) 779-7055  
E-mail: liliana\_v\_p@mail.ru

### For correspondence:

Liliana V. Pokul, MD, PhD, DSc, Deputy Director, Novorossiysk Clinical Center, Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN)

Address: 16/18 Novorossiyskoy Respubliki str., Novorossiysk, 353900, Russian Federation  
Phone: (861) 779-7055  
E-mail: liliana\_v\_p@mail.ru

The article was received 24.01.2022, accepted for publication 28.02.2022

Статья поступила 24.01.2022 г., принята к печати 28.02.2022 г.

**Objective.** To study the effect of allogeneic placental therapy with Melsmon® on the quality of life of breast cancer (BC) patients with assessing possible risks of disease recurrence.

**Patients and methods.** This study included 71 patients of reproductive age ( $38.3 \pm 5.5$  years) with invasive BC without signs of cancer grade 2–3 after complex treatment. All patients had a moderate-to-severe form of menopausal syndrome (MS). All women were divided into two groups: group I (study group,  $n = 33$ ), in which human placenta hydrolysate (Melsmon®/Melsmon) was used to relieve menopausal symptoms; in group II (comparison group,  $n = 38$ ), therapy with sedatives, vitamins, and phytotherapy were used. Allogeneic placental therapy with Melsmon® was used for 4 weeks (2 mL subcutaneously every other day (3 times a week)), then all patients received maintenance dosage: 2 mL subcutaneously twice a week for 8 weeks (total course of treatment was 12 weeks).

**Results.** The study group (Melsmon®-therapy) showed a 3-fold decrease in vegetative disorders after 12 weeks, while this change was not observed in group II. There was a marked improvement in sleep quality in women in group I. The analysis of the stressors included in the approval list of the used psychodiagnostic method showed that stress reactions of respondents in group I in the form of anxiety, irritability, worries about uncontrollable life events, loss of confidence in the ability and possibility to solve personal problems were significantly lower than those in the women included in group II. During Melsmon®-therapy, positive dynamics of lipid profile in patients in group I was observed. Overall, a 1.8-fold decrease in triglyceride levels and 1.8-fold decrease in low-density lipoprotein levels were found in group I, with a 1.3-fold increase in high-density lipoproteins secretion.

**Conclusion.** The results demonstrated the efficacy of MS treatment with human placenta hydrolysate, which contributed to a pronounced reduction in vegetative, metabolic, and psychological manifestations of MS. No recurrence of breast cancer was detected during the therapy period to date. The use of Melsmon®-therapy can expand the possibilities of drug therapy to improve the quality of life in menopausal breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer, menopausal syndrome, lipid profile, human placenta hydrolysate

**For citation:** Pokul L.V., Yasko B.A., Lebedeva M.G., Orazov M.R., Sakultsan O.S. Expanding drug therapy options for menopausal syndrome in patients with breast cancer. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022; 21(1): 136–143. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-136-143

Частота заболеваемости и смертности больных местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ), к сожалению, не имеет тенденции к снижению [1, 2]. Поэтому одной из основных задач, стоящих перед онкологами, остается совершенствование методов органосохраняющего лечения этих больных, превентивная оценка эффективности выбранной терапии, уточнение долгосрочного прогноза заболевания [3, 4]. Не менее актуальным является поддержание их качества жизни.

Несмотря на многочисленные исследования по данной проблеме, окончательно не определена тактика ведения пациентов с климактерическим синдромом (КС), диагностированным после комплексного лечения РМЖ. Нет четких механизмов, регламентирующих терапию, направленную на улучшение качества жизни женщин с РМЖ. Как известно, проведение системной менопаузальной гормональной терапии больным РМЖ согласно имеющимся рекомендациям строго противопоказано [5]. В то же время женщины сталкиваются с тяжелыми проявлениями патологического климакса, с подчас тяжелыми, трудноразрешимыми психовегетативными его проявлениями.

Болезнь и стресс сопутствуют друг другу [6, 7]. Болезнь изменяет условия жизни человека, обуславливает риски развития фоновых психосоматических расстройств. Успешность преодоления болезни в значительной степени зависит от того, насколько конструктивно формируются механизмы стрессовой адаптации, способствующие формированию стрессоустойчивости личности в трудной жизненной ситуации [8, 9].

Возникает вопрос: что на сегодняшний день может стать ключевым звеном в улучшении качества жизни пациенток с РМЖ?

**Цель** – изучение влияния аллогенной плацентарной Мэлсмон®-терапии на качество жизни больных РМЖ с оценкой возможных рисков рецидива болезни.

За период 2017–2021 гг. проведено комплексное обследование 71 женщины репродуктивного возраста ( $38,3 \pm 5,5$  года) с инвазивным РМЖ без признаков специфичности (T10N0M0-T2N0M0 2–3-й степени злокачественности) после комплексного лечения в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, в сочетании с таргетной и гормональной терапией. Гистологические подтипы опухоли определены на основе иммуногистохимической оценки; степень злокачественности опухоли рассчитана на основе Ноттингемского прогностического индекса / Nottingham system (NPI).

В исследовании использовалась сплошная выборка с распределением больных на две группы наблюдения по молекулярно-биологическому типу РМЖ. При мультифокальном или мультицентричном росте опухоли исследовали фрагменты всех макроскопически визуализируемых опухолевых узлов. Все края резекции также были исследованы на наличие инвазивного рака или рака *in situ*.

Выделены 2 группы пациенток, которые были сопоставимы по анамнестическим, клиническим, патоморфологическим и биологическим характеристикам. Всем пациенткам проведена противоопухолевая терапия согласно алгоритмам объема лечебных мероприятий, утвержденных Министерством здравоохранения РФ [10].

В группе I (основная,  $n = 33$ ) для купирования климактерических расстройств применяли гидролизат плаценты человека (Мэлсмон® (Melsmon), Melsmon Pharmaceutical), в группе II (группа сравнения,  $n = 38$ ) – седативную, витамин-, фитотерапию.

**Критерии включения:** РМЖ после радикального лечения без признаков прогрессирования РМЖ; наличие индуцированной (лучевой, лекарственной, хирургической) менопаузы умеренной и сильной степени выраженности.

**Критерии исключения:** РМЖ с наличием прогрессирования и/или рецидива РМЖ, прием антидепрессантов, в частности селективных ингибиторов обратного захвата серото-

Таблица 1. Расчетные показатели (в баллах) уровней стресса по шкалам методики PSS

Table 1. Calculated stress level indices (in points) according to the PSS methodology scales

Уровни стресса / Stress levels	PSS	Перенапряжение / Overstress	Противодействие стрессу / Combating stress
Низкий / Low	10–20	6–12	4–8
Средний / Medium	21–30	13–18	9–12
Высокий / High	31–50	19–30	13–20

нина, аллергическая реакция на компоненты препарата Мэлмон®, в частности, непереносимость спирта.

Выраженность патологических проявлений КС оценивали при помощи классического модифицированного менопаузального индекса (ММИ, Modified menopausal index) Куппермана в модификации Уваровой.

Оценка состояния контралатеральной молочной железы и оперированной молочной железы произведено на основании ультразвукового (сонографического) и маммографического исследований. Липидограмму оценивали по плазме крови, взятой из вены, колориметрическим методом с использованием стандартных тест-наборов. Эталонные уровни триглицеридов составляли <1,7 ммоль/л; липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) >1,2 ммоль/л; липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <3,0 ммоль/л.

Аллогенная плацентарная терапия проводилась согласно рекомендациям, регламентируемым Реестром лекарственных средств России. В течение первых 4 нед. терапии Мэлмон® вводили подкожно по 2 мл через день (3 раза в неделю), в дальнейшем все пациенты переведены на поддерживающую дозировку: по 2 мл подкожно 2 раза в неделю в течение еще 8 нед. (общий курс лечения 12 нед.).

Наблюдение за пациентами в отношении климактерических и психологических изменений проводилось перед началом исследования и через 12 нед. Мэлмон®-терапии, в отношении контроля рецидива РМЖ – в течение всего периода лечения и по настоящее время.

Психологический статус пациентов на завершающем этапе наблюдения (12-я неделя) анализировался по результатам опроса с применением русскоязычной версии методики «Шкала воспринимаемого стресса-10» (Perceived Stress Scale/PSS) [11–13]. Задача данного анализа заключалась в выявлении уровня восприятия стресса пациентами, включенными в программу исследования. Больным обеих групп предлагалось, прочитав последовательно каждое из десяти утверждений, определить, насколько часто за последний месяц они испытывали описываемое состояние, и выделить один из вариантов ответа («никогда»; «почти никогда»; «иногда»; «довольно часто»; «часто»). Варианты ответов кодируются в баллах от 1 («никогда») до 5 («часто»). Методика включает две субшкалы: «Перенапряжение» (6 пунктов; макс. балл 30) и «Противодействие стрессу» (4 пункта; макс. балл 20). Шкала воспринимаемого стресса определяется как сумма баллов по обоим субшкалам (макс. балл 50).

В процессе анализа результатов психодиагностики были введены границы числовых значений низкого, среднего и высокого уровня измеряемых показателей. Они определя-

лись в процентном отношении к максимальному баллу по шкале. Показатели <40,0% от максимального рассматривались как маркеры низкого уровня стресса; 40,0–60,0% – среднего; >60,0% – высокого (табл. 1).

Результаты тестирования рассматривались отдельно по группам I и II с применением средств параметрической (*M*; *SD*; *t*-критерий Стьюдента) и многофункциональной статистики (критерий углового преобразования Фишера –  $\varphi$ -критерий).

Все пациентки на этапе формирования групп исследования протестированы на выраженность КС. В основной группе медиана ММИ составила 58,0 (55,0–60,0), в группе сравнения – 57,5 (53,3–60,0), что не имело между собой статистически значимых различий и свидетельствовало о среднетяжелом проявлении КС.

В группе I на фоне проведения аллогенной плацентарной терапии препаратом Мэлмон® через 12 нед. наметилось выраженное снижение патологических вегетативных и психологических климактерических проявлений. При этом (эффект дополнительный, не учитываемый в дизайне исследования) большая часть женщин из группы I ( $n = 21$ , 64%) отметили снижение и/или отсутствие инфекционного индекса в виде уменьшения частоты возникновения острых респираторных заболеваний (ОРЗ). 17 (52%) респондентов из данной группы также отметили более легкое течение ОРЗ, чем до приема аллогенной плацентарной терапии. Полученный противовоспалительный эффект Мэлмон® требует дальнейшего более углубленного изучения на основе клинико-иммунологических анализов крови, что будет отслежено в будущем.

Согласно проведенному через 12 нед. тестированию ММИ в группе I составил 22,0 (17,0–28,0), тогда как в группе II сохранялся на уровне 55,0 (45,0–59,0). Сравнительный анализ медианных показателей обнаружил статистически значимые различия между группами, свидетельствующие о преобладании положительного эффекта от лечения в группе I,  $U = 7,2$ ,  $p < 0,0000$ .

Особого внимания, как было сказано выше, заслуживает существенная направленность к уменьшению вегетативных проявлений КС у больных РМЖ на фоне Мэлмон®-терапии. В частности, отмечено нивелирование частоты приливов и улучшение качества сна. Так, из 33 больных группы I снижение частоты приливов с 20–25 до 3–5 раз в сутки определено у 25 (76%) человек. Остальные пациентки (24%,  $n = 8$ ) обнаружили улучшение самочувствия в виде ослабления приливов до 10–12 раз в сутки, что также свидетельствовало о положительном эффекте аллогенной плацентарной терапии. Важным результатом Мэлмон®-терапии можно считать отсутствие в группе I женщин, которые бы не отметили улучшения субъективного самочувствия. В то же время у пациенток группы сравнения, получавших в качестве лечения КС витаминотерапию, седативные препараты, фитотерапию, достоверных снижений вегетативных проявлений КС не выявлено. Частота ночных и дневных приливов оставалась в границах 20–25 раз в сутки у 76,3% ( $n = 29$ ) пациенток. Только у 9 (24%) женщин этой группы наметилась слабая тенденция к уменьшению приливов до 10–12 раз в сутки.

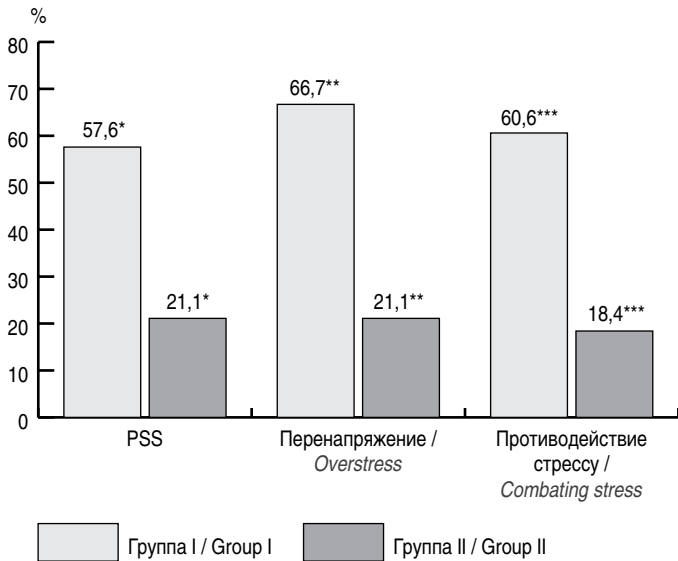


Рис. 1. Доли (%) выраженности среднего уровня воспринимаемого стресса в обследуемых группах. Группа I ↔ группа II: \* $\varphi = 3,23$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\* $\varphi = 4,02$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\*\* $\varphi = 3,77$  ( $p \leq 0,001$ ).

Fig. 1. Expression rate (%) of the medium level of perceived stress in the examined groups. Group I ↔ Group II: \* $\varphi = 3,23$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\* $\varphi = 4,02$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\*\* $\varphi = 3,77$  ( $p \leq 0,001$ ).

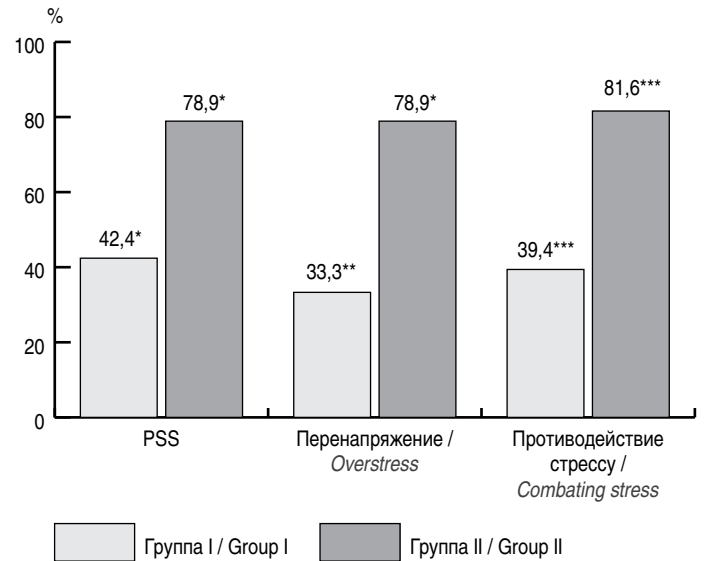


Рис. 2. Доли (%) выраженности высокого уровня воспринимаемого стресса в обследуемых группах. Группа I ↔ группа II: \* $\varphi = 3,23$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\* $\varphi = 4,02$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\*\* $\varphi = 3,77$  ( $p \leq 0,001$ ).

Fig. 2. Expression rate (%) of the high level of perceived stress in the examined groups. Group I ↔ Group II: \* $\varphi = 3,23$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\* $\varphi = 4,02$  ( $p \leq 0,001$ ); \*\*\* $\varphi = 3,77$  ( $p \leq 0,001$ ).

Важной частью анализа влияния препарата Мэлмон® на качество жизни больных РМЖ, отягощенных среднетяжелым КС, была оценка сна. На этапе включения в исследование 89% ( $n = 63$ ) женщин в целом страдали частичной депривацией ночного сна. Основными жалобами были долгое засыпание, частые ночные пробуждения, малое время глубокого сна – от 5 до 10% (норма 20–60%).

У больных группы I через 12 нед. Мэлмон®-терапии отмечалась положительная динамика инсомнии. Так, 52% ( $n = 17$ ) пациенток группы I обнаружили уменьшение времени засыпания (при исходном нарушении засыпания у 82% ( $n = 27$ )); снижение частоты ночных пробуждения до одного раза зафиксировано у 64% ( $n = 21$ ) женщин (исходно до 3 ночных пробуждений имели 91% ( $n = 30$ )) и, наконец, доля глубокого сна поднялась до референтных значений у 58% ( $n = 19$ ) больных при исходном малом времени глубокого сна у 88% ( $n = 29$ ).

Оценка качества сна пациенток из группы II не продемонстрировала отчетливого улучшения. Только у 18% ( $n = 7$ ) респондентов ускорилось засыпание (исходно длительное засыпание характерно было для 71,1% ( $n = 27$ ) женщин); глубокий сон отметили 29% ( $n = 11$ ) пациенток (на этапе включения в исследование глубокий сон зафиксирован только у 13,2% ( $n = 5$ ) больных); частые ночные пробуждения снизились с 50% ( $n = 19$ ) до 32% ( $n = 12$ ).

Сравнительный анализ вегетативных проявлений и качества сна с применением многофункционального критерия углового преобразования Фишера ( $\varphi$ -критерий) продемонстрировал значимые различия между группами ( $p < 0,000$ ), свидетельствующие о выраженном положительном эффекте Мэлмон®-терапии КС в группе I.

Особого внимания заслуживает улучшение когнитивных функций у женщин группы I. По данным опроса 64% ( $n = 21$ )

респондентов сделали акцент на восстановление памяти, лучшую запоминаемость информации, повышение скорости реакции, тогда как в группе II положительных изменений отмечено не было.

Исследование с применением методики «Шкала воспринимаемого стресса-10» позволило диагностировать уровень стресса, воспринимаемого пациентками обеих групп за прошедшие 12 нед. Установлено, что в группе I среднегрупповой показатель PSS находится в диапазоне среднего уровня:  $M = 29,8 \pm 4,48$ . Аналогично выглядят показатели по субшкалам «Перенапряжение» ( $M = 17,5 \pm 2,79$ ), «Противодействие стрессу» ( $M = 2,3 \pm 2,04$ ).

В группе II среднегрупповые показатели по PSS, а также по обоим субшкалам («Перенапряжение», «Противодействие стрессу») соответствуют диапазонам высокого уровня: PSS  $M = 37,1 \pm 5,67$ ; «Перенапряжение»  $M = 22,1 \pm 3,37$ ; «Противодействие стрессу»  $M = 15,0 \pm 2,09$ .

Статистический анализ фиксирует значимое различие параметрических измерений при сравнении групп: все полученные данные t-критерия соответствуют уровню достоверности 99,9% ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о более высоких среднегрупповых показателях по шкалам в группе II.

При анализе процентных долей выраженности в каждой группе больных уровней воспринимаемого стресса отмечается отсутствие индивидуальных проявлений низкого уровня в целом у всех женщин. Однако в группе II статистически значимо преобладают доли высокого уровня, а в группе I – среднего (рис. 1, 2).

Как видно из рис. 1, доли представленности показателей, соответствующих среднему уровню, по всем шкалам значимо преобладают в группе I: PSS – 57,6% ( $n = 19$ ) против 21,1% ( $n = 8$ ) в группе II; «Перенапряжение» – 66,7% ( $n = 22$ )



Таблица 2. Биохимические показатели крови пациенток, ммоль/л  
Table 2. Serum biochemical parameters in patients, mmol/L

Группа / Group	Триглицериды / Triglycerides		Холестерин-ЛПНП / LDL-cholesterol		Холестерин-ЛПВП / HDL-cholesterol	
	до лечения / before treatment	через 12 нед. / after 12 weeks	до лечения / before treatment	через 12 нед. / after 12 weeks	до лечения / before treatment	через 12 нед. / after 12 weeks
I (n = 31)	2,0 (1,8–2,9)	1,1 (0,7–1,4)*	4,0 (3,1–5,1)	2,9 (1,9–3,0)**	1,7 (1,0–2,0)	2,1 (1,9–2,7)***
II (n = 38)	2,0 (1,7–2,9)	1,9 (1,4–2,7)*	3,9 (2,9–5,0)	3,1 (3,0–4,9)**	1,4 (0,9–2,0)	1,5 (1,0–2,1)***

Достоверность различий по U-критерию Манна–Уитни–Вилкоксона: \*в сравнении «триглицериды»  $U = 2,1, p < 0,003$ ; \*\*в сравнении «ХС-ЛПНП»  $U = 2,1, p < 0,004$ ; \*\*\*в сравнении «ХС-ЛПВП»  $U = 2,1, p < 0,002$ .

Significance of differences according to the Mann–Whitney–Wilcoxon U test: \*in comparing triglycerides  $U = 2.1, p < 0.003$ ; \*\*in comparing LDL-C  $U = 2.1, p < 0.004$ ; \*\*\*in comparing HDL-C  $U = 2.1, p < 0.002$ .

против 21,1% ( $n = 8$ ) в группе II; «Противодействие стрессу» – 60,6% ( $n = 20$ ) против 18,4% ( $n = 7$ ) в группе II.

Доли выраженности высокого уровня восприятия стресса, наоборот, преобладают в группе II: PSS – 78,9% ( $n = 30$ ) против 42,4% ( $n = 14$ ) в группе I; «Перенапряжение» – 78,9% ( $n = 30$ ) против 33,3% ( $n = 11$ ) в группе I; «Противодействие стрессу» – 81,6% ( $n = 31$ ) против 39,4% ( $n = 13$ ) в группе I (рис. 2).

Немаловажным аспектом было наблюдение за метаболическими показателями у больных, включенных в исследование (табл. 2).

Оценив результаты липидограммы, мы пришли к выводу о статистически значимом улучшении метаболизма у больных группы I после Мэлсмон®-терапии. Очевидным оказался факт достоверного снижения ЛПНП ( $p < 0,004$ ) и достоверного повышения ЛПВП ( $p < 0,002$ ) у данной когорты пациенток. Также с положительной динамикой к снижению оказались показатели триглицеридов крови у женщин группы I после аллогенной плацентарной терапии ( $p < 0,003$ ). У больных группы II достоверных улучшений в метаболизме не отмечено.

Приоритетным аспектом исследования была оценка безопасности применяемого лекарственного средства Мэлсмон®, исключение рецидива РМЖ на фоне проводимого лечения КС. Анализ безопасности проводился согласно современным клиническим рекомендациям, на основе осмотра (4 раза в год), ежегодной маммографии (в случае органосохраняющих операций), ультразвукового сканирования регионарных зон и послеоперационного рубца [14, 15]. Трехлетнее наблюдение в целом за пациентками, в том числе из группы I, не зафиксировало признаков прогрессирования и рецидива РМЖ на фоне проводимого лечения КС аллогенной плацентарной терапией. Все женщины продолжают находиться на плановом диспансерном наблюдении. При этом большая часть женщин, вошедших в группу I, изъявила желание не прекращать прием препарата Мэлсмон®.

### Обсуждение

Изучение РМЖ в течение многих лет остается приоритетным направлением научно-практической деятельности врачей-онкологов. При этом оценка качества жизни больных РМЖ также не уступает первенство в междисциплинарной работе врачей смежных специальностей. С учетом того, что с функциональной точки зрения молочная железа и половые органы организованы в единую репродуктивную систему, представляется рациональным ведение и лечение климактерических расстройств у больных РМЖ

как онкологами, так и врачами акушерами-гинекологами [16]. Стоит отметить, что у пациенток, отягощенных онкопатологиями, получивших комбинированные и комплексные методы лечения, КС носит более тяжелый характер [17]. Логично определяется необходимость поиска высокоэффективных и безопасных методов лечения расстройств индуцированной менопаузы. Одним из таких лекарственных средств является препарат Мэлсмон® (Melsmon) – высокоочищенный гидролизат плаценты человека, разработанный в 1950-х гг. в Японии на базе Токийского университета по госзаказу с целью помощи пострадавшим от ядерного взрыва [18–20]. Препараты плаценты – препараты с широким спектром действия: противовоспалительным, обезболивающим, цито- и радиозащитным, противоаллергическим, ранозаживляющим и др. Базисным эффектом, реализующим все вышеприведенные свойства гидролизата плаценты человека, является эффект нивелирования активности свободных радикалов и провоспалительных цитокинов со стимуляцией процессов пролиферации и репарации, а также нормализации тканевого гомеостаза и клеточного метаболизма [19, 21–23]. Полученные нами результаты отчетливо продемонстрировали убедительность данной парадигмы. Выраженность вегетативных расстройств через 12 нед. в группе больных I, получавших аллогенную плацентарную терапию, уменьшилась в 3 раза, в то время как в группе II, где проводилась витаминно- и седативная терапия, данного феномена не обнаружено. Особого внимания заслуживает выраженное улучшение качества сна у женщин группы I, что также согласуется с данными литературы. Так, по мнению М.Р.Оразова и др., нивелирование патологических нарушений сна (уменьшение дыхательных нарушений типа апноэ) преобладало у пациенток, получавших Мэлсмон® ( $p < 0,05$ ) [24]. Наше наблюдение, в свою очередь, обнаружило достоверное снижение частоты ночных пробуждений и выраженное снижение депривации сна ( $p < 0,001$ ).

В процессе Мэлсмон®-терапии отмечена позитивная динамика липидного профиля крови больных группы I. В целом в группе I отмечено снижение уровня триглицеридов в 1,8 раза, холестерин-ЛПНП – в 1,8 раза, с 1,3-кратным повышением секреции холестерин-ЛПВП, что отмечено в работе и других авторов [25].

Содержательный анализ стрессоров, заложенных в перечень утверждений использованной психодиагностической методики, показывает, что стресс-реакции респондентов, получивших Мэлсмон®-терапию, в виде тревоги (беспокой-

ства), раздражительности, переживаний из-за неконтролируемости происходящих в жизни событий, потери уверенности в способности и возможности решать личные проблемы значительно ниже, чем у женщин группы II. Это подтверждается сравнением ответов, данных на отдельные вопросы. Например, средний балл ответов на вопрос «Как часто за последний месяц вы испытывали беспокойство из-за непредвиденных событий?» составил 2,8 балла (SD = 0,66) в группе I, а в группе II – 3,8 балла (SD = 0,95), что различается на высоком уровне значимости ( $t = 5,47$ ,  $p < 0,001$ ). Отвечая на вопрос «Как часто за последний месяц Вы испытывали нервное напряжение или стресс?», 26 (68,4%) пациенток группы II указали, что переживали это состояние часто или довольно часто. Аналогичные оценки в группе I показали только 21,2% ( $n = 7$ ),  $\varphi^* = 4,16$ ,  $p \leq 0,001$ . Остальные пациентки группы I отметили, что нервное напряжение испытывают в последние 4 нед. иногда (48,5%,  $n = 16$ ) или почти никогда (30,3%,  $n = 10$ ).

Большинство (75,8%) женщин основной группы отметили, что редко стали испытывать чувство чрезмерного накопления трудностей и их неконтролируемости. Однако в группе II этот уровень устойчивости имеют только 47,4% ( $n = 18$ ), что также значимо менее выражено ( $\varphi^* = 2,50$ ,  $p \leq 0,005$ ).

Анализ психологического статуса пациенток на завершающем этапе наблюдения позволяет констатировать, что, несмотря на отсутствие индивидуальных показателей, маркирующих низкий уровень стресса в обеих группах, в основной наблюдаемой группе по сравнению с группой сравнения уровень восприятия стресс-факторов ниже. Это явление, очевидно, обуславливается более активным процессом формирования новых функциональных систем, обеспечивающих запуск механизмов адаптации к измененным под влиянием болезни условиям жизни, что подтверждено современными исследованиями феноменологии болезни и стресса [6, 8, 26–28].

### **Заключение**

Таким образом, аллогенная плацентарная Мэлсмон®-терапия у больных РМЖ сопровождается ростом показателей стресс-устойчивости. Это находит отражение в снижении состояний тревожности, раздражительности, переживаний. При этом растет чувство уверенности в способности и возможности контролировать происходящие в жизни события. Полученные нами данные продемонстрировали эффективность Мэлсмон®-терапии, проявившуюся в выраженном снижении вегетативных, метаболических и психологических проявлений КС.

### **Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### **Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Conflict of interests**

*The authors declare that there is no conflict of interest.*

### **Информированное согласие**

*При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.*

### **Informed consent**

*In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.*

### **Литература**

1. Белоцерковцева ЛД, Климова НВ, Коваленко ЛВ. Скрининг рака молочной железы: современные возможности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(1):107-111. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-107-111
2. Белоцерковцева ЛД, Климова НВ, Коваленко ЛВ, Данилгородская ВВ, Сарсебаева ЗО. Диагностика заболеваний молочной железы в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):70-74. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-70-74
3. Брянцева ЖВ, Канаев СВ, Семиглазов ВФ, Новиков СН, Криворотко ПВ, Клименко ВВ, и др. Роль сцинтиграфии молочных желез с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом для прогнозирования патоморфологического статуса регионарных лимфатических узлов у больных местно-распространенным раком молочной железы после проведения неоадьювантной химиотерапии. Вопросы онкологии. 2015;61(2):185-188.
4. Клименко ВВ. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. Дисс. ... канд. мед. наук. 2020.
5. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021.
6. Александров ЮИ, Сварник ОЕ, Знаменская ИИ, Колбенева МГ, Арутюнова КР, Крылов АК, и др. Регрессия как этап развития. М.: Институт психологии РАН, 2017.
7. Van der Werff SJ, van den Berg SM, Pannekoek JN, Elzinga BM, van der Wee NJ. Neuroimaging resilience to stress: a review. Front Behav Neurosci. 2013 May 7;7:39. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00039
8. Тарабрина НВ, Харламенкова НЕ, Никитина ДА. Уровень посттравматического стресса и психопатологическая симптоматика у больных, оперированных по поводу менингиомы. Консультативная психология и психотерапия. 2015;3:32-49. DOI: 10.17759/cpp.2015230303
9. Arnsten AF, Raskind MA, Taylor FB, Connor DF. The Effects of Stress Exposure on Prefrontal Cortex: Translating Basic Research into Successful Treatments for Post-Traumatic Stress Disorder. Neurobiol Stress. 2015 Jan 1;1:89-99. DOI: 10.1016/j.ynstr.2014.10.002
10. Каприн АД, Рожкова НИ. Рак молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
11. Абабков ВА, Барышникова К, Воронцова-Венгер ОВ, Горбунов ИА, Капранова СВ, Пологаева ЕА, и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика. 2016;2:6-15. DOI: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
12. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav. 1983 Dec;24(4):385-96.
13. Lavoie J, Douglas KS. The Perceived Stress Scale: Evaluating Configural, Metric and Scalar Invariance across Mental Health Status and Gender. Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment. 2012;13(1):34-48.
14. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2020.
15. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnani M, Piccart-Gebhart M, et al; Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221

16. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Радзинского ВЕ. М.: StatusPraesens, 2017.
17. Покуль ЛВ, Оразов МР, Лебедева МГ, Бебнева ТН, Поликарпова СР. К вопросу о возможности аллогенной плацентарной терапии постовариоэктомических проявлений у больных, отягощенных гинекологическим раком, после противоопухолевого лечения. *Гинекология*. 2017;19(2):34-41.
18. Измайлова ТД. Персонализированные протоколы метаболической коррекции как основа anti-age-программ. Инъекционные методы в косметологии. 2016;1:24-37.
19. Кветной ИМ, Дробинцева АО, Клейменова ТС, Полякова ВО, Туркадзе КА. Молекулярные механизмы замедления старения кожи под действием гидролизата плаценты человека. *Молекулярная медицина*. 2019;17(2):50-55. DOI: 10.29296/24999490-2019-02-07
20. Палькова ГБ. Перименопауза и возрастные изменения кожи: современный подход к ведению пациентов. Инъекционные методы в косметологии. 2016; 3:44-52.
21. Аполихина ИА, Саидова АС, Баранов ИИ. Применение плацентарной терапии в коррекции функциональных нарушений женского здоровья: исследования и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:203-210. DOI: 10.18565/aig.2020.3.203-210
22. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int*. 2018 Jan 18;2018:4837930. DOI: 10.1155/2018/4837930
23. Togashi S, Takahashi N, Iwama M, Watanabe S, Tamagawa K, Fukui T. Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. *Placenta*. 2002 Jul; 23(6):497-502. DOI: 10.1053/plac.2002.0833
24. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ. Опыт использования таргетной плацентарной терапии для коррекции менопаузальных симптомов. *Хирургическая практика*. 2016;4:45-53.
25. Оразов МР, Хамошина МБ, Покуль ЛВ, Бебнева ТН, Марапов ДИ, Поликарпова СР. Метаболическая терапия постгистерэктомического синдрома у женщин в перименопаузе. *Фарматека*. 2017;12:40-45.
26. Тарабрина НВ, Ворона ОА, Курчакова МС, Падун МА, Шаталова НЕ. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. М.: Институт психологии РАН, 2010.
27. Татарова НА, Линде ВА, Гусев СН. Негормональная терапия гениитоуринарного менопаузального синдрома. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):141-146. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-141-146
28. Оразов МР, Токтар ЛР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Союнов МА, Орехов РЕ. Саплементация как новая возможность менеджмента климактерия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(1):123-131. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-123-131
29. locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Problems in oncology*. 2015;61(2):185-188. (In Russian).
30. Klimenko VV. Molekulyarnye markery effektivnosti predoperatsionnoi khimioterapii mestno-rasprostranennogo raka molochnoi zhelezy. Diss. ... kand. med. nauk. 2020. (In Russian).
31. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021. (In Russian).
32. Aleksandrov Yul, Svarnik OE, Znamenskaya II, Kolbeneva MG, Arutyunova KR, Krylov AK, i dr. Regressiya kak etap razvitiya. М.: Institut psikhologii RAN Publ, 2017. (In Russian).
33. VAN der Werff SJ, van den Berg SM, Pannekoek JN, Elzinga BM, van der Wee NJ. Neuroimaging resilience to stress: a review. *Front Behav Neurosci*. 2013 May 7;7:39. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00039
34. Tarabrina NV, Kharlamenkova NE, Nikitina DA. The level of post-traumatic stress and psychopathological symptoms in patients with meningioma after surgical treatment. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2015;3:32-49. DOI: 10.17759/cpp.2015230303 (In Russian).
35. Arnsten AF, Raskind MA, Taylor FB, Connor DF. The Effects of Stress Exposure on Prefrontal Cortex: Translating Basic Research into Successful Treatments for Post-Traumatic Stress Disorder. *Neurobiol Stress*. 2015 Jan 1;1:89-99. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2014.10.002
36. Kaprin AD, Rozhkova NI. *Rak molochnoi zhelezy*. М.: GEOTAR-Media Publ, 2018. (In Russian).
37. Ababkov VA, Barisnikov Koviljka, Vorontzova-Wenger OV, Gorbunov IA, Kapranova SV, Pologaeva EA, et al. Validation of the russian version of the questionnaire "Scale of perceived stress-10". *Vestnik of St Petersburg University. Series 16. Psychology. Education*. 2016;2:6-15. DOI: 10.21638/11701/spbu16.2016.202 (In Russian).
38. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983 Dec;24(4):385-96.
39. Lavoie J, Douglas KS. The Perceived Stress Scale: Evaluating Configural, Metric and Scalar Invariance across Mental Health Status and Gender. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2012;13(1):34-48.
40. *Rak molochnoi zhelezy*. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2020. (In Russian).
41. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al; Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. DOI: 10.1093/annonc/mdv221
42. *Meditcina molochnoi zhelezy i ginekologicheskie bolezni*. 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. Radzinskogo VE. М.: StatusPraesens Publ, 2017. (In Russian).
43. Pokul LV, Orazov MR, Lebedeva MG, Bebneva TN, Polikarpova SR. The possibility of allogeneic placental therapy of postovarioectomical manifestations in patients with gynecological cancer after antitumor treatment. *Gynecology*. 2017;19(2): 34-41. (In Russian).
44. Izmailova TD. Personalizirovannye protokoly metabolicheskoi korrektsii kak osnova anti-age programm. *In'ektsionnye metody v kosmetologii*. 2016;1:24-37. (In Russian).
45. Kvetnoy IM, Drobintseva AO, Kleimenova TS, Polyakova VO, Turkadze KA. Molecular mechanisms of retardation of skin aging under influence of human placenta hydrolysate. *Molecular medicine*. 2019;17(2):50-55. DOI: 10.29296/24999490-2019-02-07 (In Russian).
46. Pal'kova GB. Perimenopauza i vozrastnye izmeneniya kozhi: sovremennyy podkhod k vedeniyu patsientov. *In'ektsionnye metody v kosmetologii*. 2016;3: 44-52. (In Russian).
47. Apolikhina IA, Saidova AS, Baranov II. Use of placental therapy in the correction of functional impairments in women: investigations and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2020;3:203-210. DOI: 10.18565/aig.2020.3.203-210 (In Russian).

## References

1. Belotserkovtseva LD, Klimova NV, Kovalenko LV. Breast cancer screening: current possibilities. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(1):107-111. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-107-111 (In Russian).
2. Belotserkovtseva LD, Klimova NV, Kovalenko LV, Danilogorskaya VV, Sarsebaeva ZO. Diagnosis of breast diseases under the assisted reproductive technologies programme. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(4):70-74. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-70-74 (In Russian).
3. Bryantseva ZhV, Kanaev SV, Semiglazov VF, Novikov SN, Krivorotko PV, Klimenko VV, et al. The role of scintimammography with 99mTc-technetrit to predict the pathomorphologic status of regional lymph nodes in patients with

22. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int.* 2018 Jan 18;2018:4837930. DOI: 10.1155/2018/4837930
23. Togashi S, Takahashi N, Iwama M, Watanabe S, Tamagawa K, Fukui T. Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. *Placenta.* 2002 Jul;23(6):497-502. DOI: 10.1053/plac.2002.0833
24. Orazov MR, Radzinskiy VYe, Khamoshina MB. Experience in the use of targeted placental therapy for the correction of menopausal symptom. *Surgical practice.* 2016;4:45-53. (In Russian).
25. Orazov MR, Khamoshina MB, Pokul LV, Bebneva TN, Marapov DI, Polikarpova SR. Metabolic therapy for posthysterectomy syndrome in perimenopausal women. *Farmateka.* 2017;12:40-45. (In Russian).
26. Tarabrina NV, Vorona OA, Kurchakova MS, Padun MA, Shatalova NE. Onkopsikhologiya: posttravmaticheskii stress u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. M.: Institut psikhologii RAN Publ, 2010. (In Russian).
27. Tatarova NA, Linde VA, Gusev SN. Non-hormonal treatment for genitourinary syndrome of menopause. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(2):141-146. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-141-146 (In Russian).
28. Orazov MR, Toktar LR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Soyunov MA, Orekhov RE. Supplementation as a new opportunity of management of the climacteric. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(1):123-131. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-123-131 (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Ясько Бэла Аслановна, доктор психологических наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Кубанского государственного медицинского университета; профессор кафедры управления персоналом и организационной психологии Кубанского государственного университета

Лебедева Марина Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов  
Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов  
E-mail: omekan@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-1767-5536

Олег Степанович Сакулцан, онколог-маммолог, Новороссийский клинический онкологический диспансер №3

#### Information about co-authors:

Bela A. Yasko, DSc in Psychology, Professor, Department of Public Health and Healthcare, Kuban State Medical University; Professor, Department of Human Resource Management and Organizational Psychology, Kuban State University

Marina G. Lebedeva, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Mekan R. Orazov, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN)  
ORCID: 0000-0002-1767-5536

Oleg S. Sakultsan, Oncologist-Mammologist, Novorossiysk Clinical Oncology Dispensary No 3

# МЭЛСМОН

Доказанное улучшение качества жизни за счет выраженного снижения вегетативных, метаболических и психологических проявлений климактерического синдрома



melsmon.ru | lifenrg.ru

8 800 775-90-73



@life.nrg



@lifenrg



LifeNRG