

Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии

*Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подолян О.Ф.
г. Москва*

Актуальность проблемы

Согласно Рекомендациям Международного общества по менопаузе (IMS) 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии, под преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), известной также как преждевременная менопауза, понимают первичный гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин с нормальным кариотипом, которые ранее имели нормальный менструальный цикл.

Частота возникновения спонтанной ПНЯ составляет 1% среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1% среди женщин в возрасте до 30 лет [1].

Частота возникновения ятрогенной ПНЯ может расти в связи с растущими показателями выживаемости после химио- и лучевой терапии.

В настоящее время установлено, что женщины с ПНЯ имеют повышенный риск преждевременной заболеваемости и смертности. Они имеют нарушения эндотелиальной функции, ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт, более высокую частоту остеопоротических переломов, нарушения когнитивной функции и более низкое сексуальное благополучие.

- Как правило, в лечении ПНЯ все внимание направлено на коррекцию эстрогендефицитного статуса и связанных с ним клинических проявлений. Методом выбора является менопаузальная гормональная терапия, успешно корректирующая симптомы гормональных нарушений, но без восстановления функциональной активности овариальной ткани, и имеющая ограничения у женщин группы риска развития венозной тромбоэмболии и рака молочных желез [2, 3]. Кроме того, при ПНЯ актуальна возможность восстановления репродуктивной функции. Экзогенные эстрогены оказывают положительное влияние на овуляцию и фертильность. Однако, по-видимому, овуляция происходит только если сывороточные концентрации ФСГ подавлены до значений менее 15 МЕ/л. Терапия гонадотропинами неэффективна в достижении овуляции, а агонисты гонадотропин-рилизинг гормона не увеличивают частоту наступления овуляции. Поэтому терапия синдрома ПНЯ представляет большие трудности, особенно при первичной ПНЯ, причина которой в большинстве случаев неизвестна.

В течение последних десятилетий в медицине интенсивно развивается «метаболическое» направление, рассматривающее обменные процессы различных уровней как основу или фон для многих болезней, а клеточный энергообмен – как грандиозный комплекс процессов, обеспечивающих фактически все стороны жизнедеятельности живой материи, на уровне как целостного организма, так и отдельной клетки. Ключевым звеном этого комплекса является митохондрия – органелла общего назначения, имеющаяся в цитоплазме всех эукариотических клеток и выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции. Основные биохимические процессы, происходящие в митохондриях, – это окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, регуляция внутриклеточного распределения кальция, образование стероидов, регуляция апоптоза. В митохондриях интегрированы пути метаболизма белков, жиров и углеводов, осуществляются основные энергетические процессы. Нарушения клеточного энергообмена, в основе которых в первую очередь лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных тканей и органов. В связи с этим изменения митохондрий способны вызывать сложную цепь патологических процессов на уровне клетки и всего организма в целом, и практически любые патологические состояния организма вызывают изменение процессов энергообмена в клетках внутренних органов и отражаются на функциональной активности и ультраструктуре митохондрий [4].

Например, доказано, что одним из метаболических признаков формирования гипопострогении у женщин репродуктивного возраста является повышение концентраций серотонина и гистамина при отклонении функциональной активности митохондрий.

В связи с этим, перспективным методом лечения ПНЯ может стать использование экстракта плаценты человека, в связи с его способностью к коррекции митохондриальной дисфункции, повышению активности клеточного и тканевого дыхания за счет антиоксидантного и противовоспалительного действия, что в итоге способствует увеличению регенеративных возможностей клеток и тканей.

В 1959 году Министерством здравоохранения, труда и социального развития Японии одобрено применение экстракта плаценты че-

ловека Мэлсмон® в связи с его фармакологической эффективностью для улучшения состояния женщин в перименопаузе. В России экстракт плаценты человека Мэлсмон® (производство Японии) зарегистрирован как лекарственное противоклимактерическое средство в 2011 году (регистрационный номер ЛП-000550). Эффективность экстракта плаценты человека у женщин в перименопаузе описана Jung Hwan Kim (2008) в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании. Позже эффективность препарата Мелсмон® в купировании климактерических симптомов, таких как приливы, бессонница, депрессия, нарушение менструальной функции и инволютивные изменения кожи, была продемонстрирована в ходе рандомизированного, слепого, плацебо-контролируемого проспективного исследования в параллельных группах, проведенного коллективом российских авторов [6]. В обоих исследованиях у пациенток с естественной менопаузой при подкожном введении экстракта плаценты человека наблюдалось уменьшение климактерических симптомов без изменения концентрации эстрадиола и ФСГ в крови.

Однако исследований о влиянии препарата на гормонпродуцирующую функцию яичников при преждевременной недостаточности яичников не проводилось. В связи с этим в течение 2015–2016 гг. в консультативно-диагностическом отделении Московского областного перинатального центра проводилось исследование эффективности экстракта плаценты человека (Мэлсмон®) в восстановлении овариальной функции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников.

Цель исследования

Оценить влияние экстракта плаценты человека на функциональную активность овариальной ткани у женщин с ПНЯ.

Методы исследования

Клинико-anamнестические, гормональные, эхографические.

Критерии включения в исследование: возраст менее 40 лет, нарушения менструального цикла. Согласно рекомендациям IMS, «диагноз ПНЯ следует подтверждать только после получения минимум двух результатов повышенного ФСГ (>40 МЕ/л) с интервалом не менее 4–6 недель.» В то же время, в соответствии

с критериями STRAW+10 «период аменореи более 60 дней и другие подтверждающие критерии, напр., уровень ФСГ > 25 МЕ/л (стадия –1) соответствует поздней стадии менопаузального перехода». Поэтому в исследование были включены пациентки с концентрацией фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >20 ≥40 мМЕ/мл. Все пациентки подписывали информированное согласие.

Критерии исключения: несмотря на отсутствие противопоказаний (согласно официальной инструкции по применению лекарственного препарата Мэлсмон®), в связи с инновационностью терапии у пациенток с ПНЯ, из исследования были исключены пациентки с осложненным онкоанамнезом, повышенными значениями онкомаркеров, гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки с размером доминантного узла более 2,5 см.

Клиническое наблюдение проведено у 41 пациентки с преждевременной недостаточностью яичников, которые условно были разделены на две группы: **группа I** (основная) – 25 пациенток, получавшие коррекцию синдрома ПНЯ путем подкожного экстрактом плаценты человека (Мэлсмон®), который вводился подкожно в течение 6 недель; **группа II** (контроль) – составили 16 пациенток с ПНЯ, которые в силу различных причин отказывались от лечения или не получали его. В качестве симптоматической терапии, направленной на коррекцию вегетативных и психоэмоциональных симптомов, назначались фитопрепараты, седативные средства.

Возраст пациенток колебался от 30 до 38 лет. Лечение пациенток с ПНЯ было направлено на улучшение общего состояния, восстановление менструаций, устранение симптомов, связанных с гипоестрогенией.

В состав клинических групп были включены пациентки с нарушением менструальной функции, с симптомами ПНЯ и уровнем ФСГ > 20 ≥ 40 мМЕ/мл. Все обследуемые пациентки до вступления в исследование более года отмечали нарушения менструальной функции: вторичная аменорея 25 (60,9%) и явления спиноменореи 16 (39,1%). Исходные уровни исследуемых гормонов: ФСГ – $39,4 \pm 1,1$ мЕд/мл, АМГФ – $0,36 \pm 0,04$ мкг/мл, ДГЭАС – $0,81 \pm 0,15$ мкг/мл, эстрадиол $37,6 \pm 5,90$ пмоль/л, прогестерон $2,3 \pm 2,01$ нмоль/мл.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза у всех пациенток эндометрий был представлен линейной структурой толщиной $3,7 \pm 2,3$ мм («тонкий эндометрий»).

По указанным признакам пациентки были однородны, и значимых различий в данных показателях не выявлено.

После полного обследования, оформления информированного согласия пациента, оценки критериев включения и исключения (выявленные противопоказания при пайпель-биопсии эндометрия, СА-125, СА-199, СА-153, УЗИ молочных желез) женщинам 1-й группы вводился подкожно экстракт плаценты человека Мэлсмон® в течение 6 недель по схеме: по 2 ампулы (4 мл (100 мг) подкожно в живот по акупунктурным точкам × 2 инъекции в неделю – 4 недели; далее по 1 ампуле (2 мл (100 мг) × 2 инъекции в неделю – 2 недели). Всего в схеме терапии было введено 20 ампул препарата (в ампуле по 2 мл (100 мг)).

Результаты лечения оценивали по характеру менструального цикла, а также гормональному профилю и эхографическому исследованию малого таза.

После 6 недель лечения у 8 (32%) пациенток **Группы I** (получавшей Мэлсмон®) на фоне аменореи появилась менструальноподобная реакция (циклические мажущие кровянистые выделения) и улучшилось общее состояние в виде полного регресса вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов, а у 5 (20%) женщин с аменореей восстановился нормальный менструальный цикл. Таким образом, позитивный эффект был отмечен у 13 (52,0%) пациенток. На фоне лечения женщины отмечали улучшение качества жизни: повышение работоспособности, уменьшение частоты депрессивных состояний, улучшение сна. Динамика симптомов оценивалась субъективно пациентками. Анкетирование с использованием анкеты «Сон» и ММИ Купермана не проводилось. Оценка эффективности препарата «Мэлсмон» в отношении перечисленных выше климактерических симптомов не являлась целью данного исследования, т. к. была доказана в предыдущих клинических исследованиях.

В ходе исследования у пациенток **группы I** не было установлено нежелательных эффектов во время проведения терапии препаратом Мэлсмон®.

После проведенного 6-недельного курса инъекций были оценены в динамике гормональные и эхографические критерии гиподисфункции яичников относительно исходного фона: ФСГ – $10,1 \pm 1,7$ мЕд/мл, $p < 0,05$, АМГФ – $0,87 \pm 0,03$ мкг/мл, $p > 0,05$, ДГЭАС – $1,10 \pm 0,25$ мкг/мл, $p > 0,05$, эстрадиол $817,6 \pm 5,90$ пмоль/л, $p < 0,05$, прогестерон $12,2 \pm 1,21$ нмоль/мл,

$p < 0,05$ (табл.). Таким образом, отмечено достоверное снижение содержания ФСГ до границ возрастных физиологических норм на фоне нормализации эстрогенного статуса. При УЗИ органов малого таза толщина М-ЭХО увеличилась в среднем на фоне терапии до $8,1 \pm 2,9$ мм, ($p < 0,05$) (рис. 1).

У пациенток второй группы, не получавших лечения, указанные изменения отсутствовали. Кроме того, у 5 (20%) пациенток отмечена положительная эхографическая динамика фолликулогенеза (рис. 2).

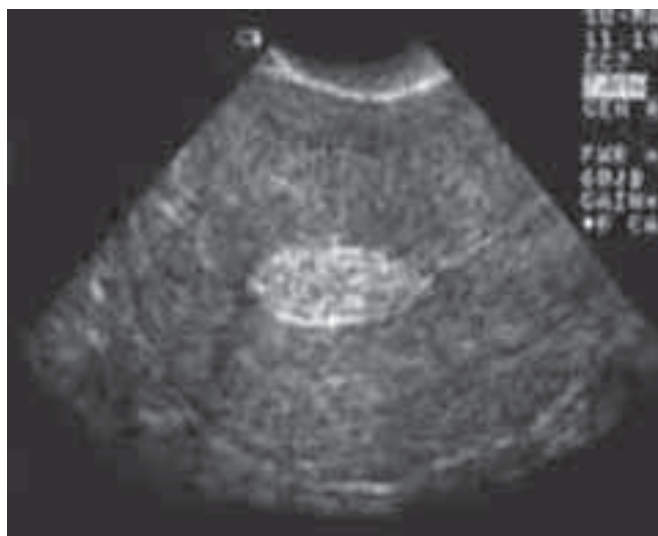
Необходимо отметить наступление беременности у одной пациентки по программе

Динамика основных показателей в группе Мэлсмон®

	ФСГ мЕд/мл	АМГФ мкг/мл	ДГЭАС мкг/мл	Эстрадиол пмоль/л	УЗ толщина эндометрия, мм	Восстановление менструальной функции
Исходное состояние	$38,4 \pm 1,1$	$0,36 \pm 0,4$	$0,81 \pm 0,15$	$37,6 \pm 5,90$	$3,7 \pm 2,3$	–
После 6 недель терапии препаратом Мэлсмон®	$10,1 \pm 1,7$ $p < 0,05$	$0,87 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$1,10 \pm 0,25$ $p > 0,05$	$817,6 \pm 5,9$ $p < 0,05$	$8,1 \pm 2,9$ $(p < 0,05)$	13 (52%) женщин



До лечения: М-ЭХО $3,7 \pm 2,3$ мм ($p < 0,05$)



Через 6 недель терапии Мэлсмон®:
М-ЭХО $8,1 \pm 2,9$ мм

Рис. 1. Изменение эхографической картины эндометрия в группе Мэлсмон®



До лечения



Через 6 недель терапии Мэлсмон®

Рис. 2. Изменение эхографической картины фолликулогенеза в группе Мэлсмон®

ЭКО с собственной яйцеклеткой. В настоящее время срок гестации составляет 17 недель, беременность прогрессирует.

Интересно, что отмечалось также увеличение АМГ в группе Мэлсмон® (с $0,36 \pm 0,4$ мкг/мл исходно до $0,87 \pm 0,3$ мкг/мл после 6 недель терапии и $0,66 \pm 0,3$ мкг/мл через 2 месяца терапии). Аналогичные результаты были получены при оценке ДГЭАС ($0,81 \pm 0,15$ мкг/мл исходно по сравнению с $1,10 \pm 0,25$ мкг/мл через 6 недель терапии. Однако ввиду малой выборки и короткой продолжительности курса терапии полученные данные статистически недостоверны ($p > 0,05$) и требуют продолжения изучения.

Анализ результатов клинического исследования позволяет сделать вывод, что экстракт плаценты человека оказывает нормализующее действие на клеточный метаболизм яичников, способствует нормализации нейрогуморальной функции у пациенток с ПНЯ в 52,0% случаев и может с успехом применяться для восстановления менструальной функции и лечения вегетососудистых расстройств, особенно у лиц с ПНЯ в самом начале возникновения синдрома с задержками менструации в течение 6 мес.

Обсуждение результатов

Описанный пример эффективной коррекции преждевременной недостаточности яичников является лишь фрагментом возможностей плацентарной терапии, основанной на уникальных свойствах биогенных регуляторов (низкомолекулярных сигнальных пептидов, аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.), входящих в состав экстракта плаценты человека:

- 18 аминокислот, в т. ч. незаменимые для организма человека, которые проявляют антиоксидантную активность (тирозин, триптофан, фенилаланин, урацил), а глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты способны связывать свободные радикалы;
- моносахариды, которые вступают в реакции окисления, приводящие к образованию 3 типов кислот: глюконовой, глюкуроновой и глюкаровой и принимают активное участие в обмене информацией между клетками и межклеточным веществом;
- полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, стеариновая, пальмитиновая, миристиновая, арахидиновая и т. д.), задача

которых – обеспечивать пластичность клеточных мембран, снижать окислительный стресс и увеличивать экспрессию противовоспалительных маркеров;

- низкомолекулярные (сигнальные) пептиды обеспечивают котрансляционный или посттрансляционный транспорт белка в соответствующую органеллу (ядро, митохондрия, хлоропласт, эндоплазматический ретикулум, апопласт или пероксисома), тем самым влияя на экспрессию генов, создают оптимальный физиологический темп деления клеток, регулируют межклеточные взаимодействия и нормализуют метаболические процессы [5].

Кроме того, вероятно, эффективность экстракта плаценты человека связана с установленной в исследованиях *in vitro* способностью регулировать митохондриальную недостаточность и клеточный обмен за счет активации фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и изменения площади очагов ферментативной реакции сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах, тромбоцитах и фибробластах [8].

Установленное в нашем исследовании значимое увеличение концентрации уровня периферических овариальных гормонов и снижение ФСГ при введении экстракта плаценты человека (в отличие от проведенных ранее клинических исследований у женщин в перименопаузе), вероятно, связано с молодым возрастом пациенток и более значимыми компенсаторными возможностями при введении активных биологических компонентов, входящих в состав экстракта плаценты человека (аминокислот, низкомолекулярных пептидов, моносахаров, ПНЖК и микроэлементов) по сравнению с пациентками менопаузального периода [6].

Необходимо отметить положительное влияние экстракта человеческой плаценты не только на гормонопродуцирующую функцию яичников, но и на эндометрий. На фоне проводимой терапии достоверно увеличивалась величина М-эхо, что указывает на реализацию антиоксидантного и противовоспалительного действия препарата. В экспериментах на животных моделях было доказано снижение уровня провоспалительных цитокинов в условиях хронической интоксикации и хронического воспаления при введении экстракта плаценты человека [7].

Отсутствие нежелательных эффектов терапии в основной группе подтверждает бе-

зопасность препарата Мэлсмон® – за 60 лет производства и использования препарата в Японии не было зарегистрировано ни одного случая возникновения побочных эффектов, требующих отмены препарата. Безопасность гарантируется государственной программой отбора доноров и высокотехнологичным многоступенчатым производством, включающим контроль качества и безопасности на всех этапах. При ввозе на территорию РФ препарат повторно проходит проверку и все испытания на животных для подтверждения качества и безопасности.

Таким образом, возможности позитивного влияния экстракта плаценты человека (Мэлсмон®) на гормонопродуцирующую функцию яичников, позитивное влияние на восстановление менструальной функции и М-ЭХО показателей указывают на возможность использования препарата в комплексном лечении данной категории пациенток.

Дальнейшие исследования могут изменить представления о роли препарата Мэлсмон® не только в терапии климактерических расстройств, но и в терапии широкого спектра заболеваний в гинекологии, в том числе у пациенток с низким овариальным резервом, при синдроме «тонкого эндометрия», для улучшения качества созревающего фолликула и создания стабильного гормонального баланса

для наступления, успешного развития и вынашивания беременности.

А также они смогут приблизить клиницистов к созданию более комплексного подхода в глобальной anti-age стратегии, направленной на профилактику биологического старения организма.

Список литературы

1. Baber R.J., Panay N., Fenton A. the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 19. 2. P. 109–150. DOI: 103109/13697137.2015.1129166. Ссылка на статью: <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
2. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. – М., 2006. – С. 166–186.
3. Kalu E., Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. № 24 (5). P. 273–279.
4. Rustin P., Munnich A., Agnès Roëtig. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme // *Eur. J. Human. Genet.* 2002. 10. P. 289–291.
5. Togashi S, Takahashi N, Iwama M et al. Antioxidative collagen-derived peptides in human placenta extract // *Placenta*. 2002. 23 (6). P. 497–502.
6. Коваленко И.И., Сутурина Л.В., Аталян А.В. Эффективность применения экстракта человеческой плаценты у женщин с климактерическими симптомами в перименопаузе // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015. №4 (63). С. 26–30
7. Park S.Y., Phark S., Lee M., Lim J.Y., Sul D. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene- exposed rats // *Placenta*. 2010. 31 (10). P. 873–879.
8. Измайлова Т.Д. Персонализированные протоколы метаболической коррекции как основа anti-age программ // *Инъекционные методы в косметологии*. 2016. № 1. С. 24–37.