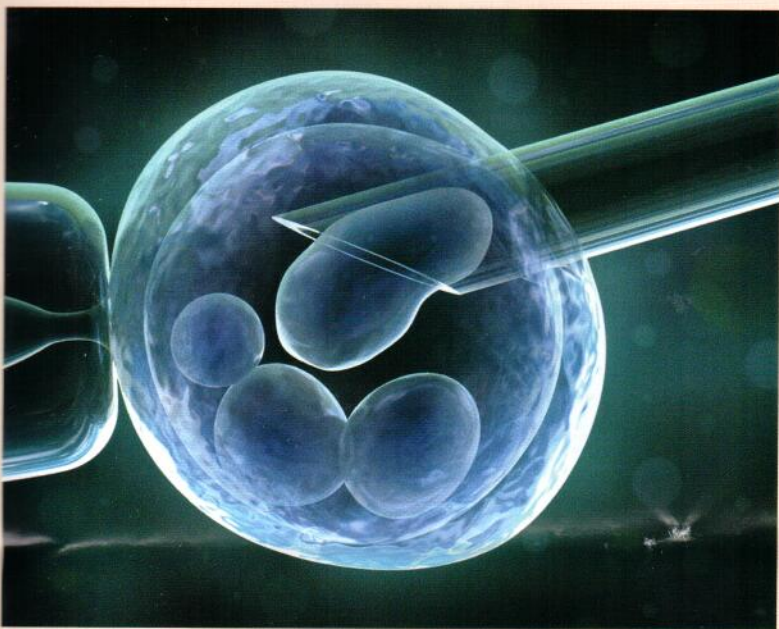


Опыт применения аллогенного пептидного препарата Мэлсмон при подготовке к программам вспомогательной репродукции

Представлены результаты оценки терапевтической эффективности и безопасности применения аллогенного пептидного 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 преодоляемой проблемой являются нарушения имплантации (S.Rajaei, 2011; E.Hasegawa, 2011; B.Xu, 2012). Возможными маркерами имплантационных неудач может служить истончение эндометрия более 7 мм (K.S.Richter, 2007; B.Kumbak, H.F.erden, 2009); и нарушение маточной гемодинамики, изученной при помощи доплерометрии сосудов матки (I.Miwa и соавт., 2009).

В России традиционно широко применяют лечебные физические факторы (электро-, магнито-, лазеро- и др. терапию) для повышения потенциала имплантации эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения, подготовки эндометрия к беременности при бесплодии и невынашивании беременности, при «тонком» эндометрии (В.М.Стругацкий, 2002; О.В.Шишканова, 2007; Э.Н.Шагербиева, 2007; К.У.Алиева, 2008; Е.В.Волкова, 2015; Е.С.Силантьева, 2006; 2008; 2015). Существует опыт использования физиотерапии для лечения преждевременного истон-

щения яичников при наличии последствий хронического воспалительного процесса (М.В.Царегородцева; Е.С.Силантьева, 2008).

В Российской Федерации с 2011 г. 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 пептидный препарат Мэлсмон показан для коррекции астенических состояний у женщин в пери- и постменопаузе, характеризующихся снижением внимания, работоспособности, чрезмерной возбудимостью, реактивностью. По данным ряда опубликованных работ, Мэлсмон-терапия позволяет смягчить симптомы менопаузы (Е.Карасава и соавт., 1981; М.Н.Конг и соавт., 2008; J.-H.Kim и соавт., 2008; Л.В.Сутурина и соавт., 2014; Хиросюки Ёшимура и соавт., 2014); оказывает влияние на процессы старения (С.И.Парк и соавт., 2012; Т.Д.Измайлова, 2016); восстанавливает овариальную функцию при преждевременном истощении яичников (М.В.Царегородцева, 2014). 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, фактора роста фибробластов; и ангиогенеза – сосудисто-эндотелиального фактора роста (A.Briguglio, 1962; K.X.Liu и соавт., 1998; H.R.Cho и соавт., 2008).

Если рассматривать регенерацию и пролиферацию эндометрия, как схожий с раневым процесс, то закономерна возможность оптимизации трансформации эндометрия в фертильном цикле путем плацентарной полипептидной терапии. Кроме того, использование физических энергий может служить средством направленного транспорта и «поселения» клеток (физиомодифицированная клеточная терапия) и биологически активных веществ в тканях подвергающихся воздействию (Г.Н.Пономаренко, 2008). Поэтому целесообразно 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 нашей работы стало клинико-патогенетическое обоснование использования пептидного препарата Мэлсмон в комплексной подготовке к программам вспомогательной репродукции пациенток с нарушением репродуктивной функции (НРФ). Материал 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» 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 фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови более 20 г/л. Проводилась оценка овариального резерва до и после комплексной терапии (10–15 введенный пептидного препарата по 2 мл с 3–5-го дня цикла через 2–7 дней на фоне электротерапии и после ее завершения), путем трансвагинальной эхографии (М-эхо) на 3-й день цикла с подсчетом антральных фолликулов и оценки концентрации ФСГ и антимюллерова гормона (АМГ) в плазме крови.

Через 1,5–2 мес после начала лечения выявлена положительная динамика у 61% пациенток: увеличение числа антральных и пунктированных фолликулов, числа полученных ооцитов и эмбрионов. А также тенденция к снижению ФСГ и повышению АМГ. В настоящее время работа продолжается в силу недостаточного количества наблюдений.

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 предимплантационной генетической диагностики; наличие патоло-

гии эндометрия, требующей медикаментозного или хирургического лечения. Проводилось 5 введенных пептидного препарата по 6 мл со 2–3-го дня менструального цикла, через 1–2 дня на фоне физиотерапии. В том же случае, не ранее, чем через 2–3 дня после завершения инъекции, перенос криоэмбрионов. При сравнении данных М-эхо и параметров доплерометрии сосудов матки в период «ооцит имплантации» до лечения и в фертильном цикле применения пептидной терапии, выявлено достоверное увеличение толщины эндометрия $0,72 \pm 0,14$ см до $0,97 \pm 0,12$ см; $p < 0,05$; улучшение гемодинамики в сосудах матки.

Наибольший интерес представляют данные статистического анализа частоты наступления беременности пациенток этой группы. Всего перенос эмбрионов был проведен у 34–42 женщины, получивших лечение. Мы сравнили частоту наступления беременности у данной группы пациенток и аналогичной категории женщин, не прошедших такую терапию. При этом в группу контроля были включены пациентки, не только соответствующие критериям включения и исключения, но и отвечающие требованиям метода «подбора пар». Каждая больная, которой был проведен перенос (основная группа), соответствовала пациентке, схожая по основным значимым для репродукции критериям (контрольная группа): возраст, число неудачных переносов, соответствующие гинекологические заболевания, величина данных М-эхо на момент переноса, состояние маточной гемодинамики. Частота наступления беременности в основной группе составила 52,9%, в контрольной – 21,9% ($p = 0,04$; точный критерий Фишера), что превышает среднюю частоту наступления беременности в аналогичной группе больных по данным литературы, в том числе в наших собственных работах, где применяли только физиотерапию.

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

Очевидно, что механизм лечебного действия плацентарного пептидного препарата Мэлсмон на потенциал имплантации эндометрия и процесс фолликулогенеза требует дальнейшего изучения. 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.

Е.С.Силантьева, М.М.Овчинникова, Д.П.Камиллова, М.А.Пиченко, С.В.Кузнецова (Клинический госпиталь «Латон Клиника - Мать и дитя» Бульвар