

Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия

И.В.Кузнецова¹, Т.В.Шевелева², О.С.Побединская¹, Ю.Б.Успенская¹, А.В.Гилельс³

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ;

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава РФ, Москва;

³Медицинская корпорация RHANA

Резюме

Нарушения функции эндометрия на фоне хронического эндометрита (ХЭ) являются одной из важнейших причин бесплодия и невынашивания беременности. Эффективность современных методов лечения ХЭ ограничена. Основой терапии ХЭ является направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей. В статье представлены данные открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности лечения гидролизатом плаценты человека Лаеннек® у пациенток с ХЭ и/или несостоятельностью эндометриальной функции. Показана большая эффективность гидролизата плаценты в отношении восстановления толщины эндометрия, овариальной функции у пациенток с бесплодием и хроническим невынашиванием беременности в сравнении с терапией гепатопротекторами, иммуномодуляторами и витаминными препаратами. Продемонстрировано положительное влияние препарата Лаеннек® при прегравидарной подготовке у пациенток с ХЭ за счет модулирующего воздействия на иммунные и воспалительные процессы, ростовые функции эндометрия и аутокринную и паракринную овариальную регуляцию.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, эндометриальная дисфункция, гидролизат плаценты, Лаеннек.

The use of human placenta hydrolyzate in the treatment of insufficient endometrial proliferation

I.V.Kuznetsova, T.V.Sheveleva, O.S.Pobedinskaya, Y.B.Uspenskaya, A.V.Gilels

Summary

Endometrium dysfunction on the chronic endometritis background is a major cause of infertility and pregnancy loss. The effectiveness of chronic modern endometritis treatment methods is limited. In its basis, the chronic endometritis therapy is a directed action that can reduce the excessive endometrial inflammatory response while reinforcing its regenerative capabilities.

The following paper presents the results of the randomized, open and comparative study of the human placenta hydrolyzate Laenmek® when treating patients with chronic endometritis and/or failure of endometrial function.

Also, the more effective placenta hydrolyzate use for the restoration of endometrial thickness, ovarian function in women with infertility and recurrent miscarriage compared with therapy hepatoprotectors, immunomodulatory drugs is demonstrated. Laenmek®'s positive impact in pre-gravidal preparation of patients with chronic endometritis by the modulating effects on the immune and inflammatory processes, growth and function of endometrial ovarian autocrine and paracrine regulation.

Key words: chronic endometritis, infertility, miscarriage, endometrial dysfunction, placenta hydrolyzate, Laenmek.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smitb@list.ru

Шевелева Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО

Побединская Олеся Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Гилельс Анжелика Владимировна – науч. рук. мед. корпорации RHANA

Актуальность проблемы

Нарушения менструального цикла, связанные с недостаточной функцией эндометрия, представляя большую проблему гинекологической практики, поскольку являются одной из важных причин бесплодия и невынашивания беременности. Одним из наиболее ярких примеров эндометриальной дисфункции можно считать хронический эндометрит (ХЭ) – клинико-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [1]. Частота ХЭ среди гинекологических больных варьирует от 2,6 до 19,2%, гистологические признаки заболевания обнаруживаются примерно в 8% исследуемых биоптатов эндометрия. В 80–90% случаев ХЭ наблюдается у женщин репродуктивного возраста. Заболевание выявляется с высокой частотой (7,5–15,4%) у пациенток с бесплодием и встречается у 90% женщин с привычным невынашиванием беременности. Помимо ХЭ клиницисты нередко сталкиваются у этого контингента больных с ситуацией «ускользания» эндометрия из-под нормальных гормональных влияний и десинхронизацией овариального и эндометриального циклов, и недостаточным ро-

стом эндометрия, особенно в программах стимуляции яичников у пациенток с бесплодием [2].

Терапевтические подходы

Существует несколько подходов к лечению воспалительных заболеваний эндометрия и недостаточности пролиферативной/секреторной фазы: антибактериальная терапия при выявлении инфекционного агента, воздействие на иммунную систему, гормональная терапия, лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в тканях. Целью такой терапии в конечном итоге являются создание благоприятных условий для развития беременности и минимизация вероятных осложнений [3]. Эффективность лечения ХЭ ограничена; главную проблему в настоящее время представляет направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей. Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается непростой для решения, так как экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности.

непараметрического критерия Вилкоксона. Критерием статистической значимости различий служила вероятность ошибки $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных больных составил $31,8 \pm 4,7$ года. Группы не различались по основным демографическим показателям, данным наследственности и физического статуса.

Длительность бесплодия у 20 (31,25%) больных (7, 8 и 5 в 1, 2 и 3-й группе соответственно), предъявлявших жалобы на отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, составила в среднем $3,1 \pm 0,6$ года. У 44 (68,75%) пациенток (18, 12 и 14 в 1, 2 и 3-й группе соответственно) наблюдалось 2 и более самопроизвольных выкидышей в анамнезе; в среднем $3,9 \pm 1,1$ – неудачный исход беременности в I или II триместре. Анализ результатов обследования позволил предположить, что ведущими причинами нарушений детородной функции были перенесенная ранее бактериально-вирусная инфекция (5 и 26 у пациенток с бесплодием и невынашиванием соответственно), эндокринно-метаболические расстройства (7 и 4), гиперандрогения (10 и 9), гемостазиологические нарушения (2 и 13), причем в 16 (25%) случаях наблюдались сочетанные причины нарушения фертильности.

Ановуляторная дисфункция яичников при исходном мониторинге была диагностирована у 10 (15,6%) больных (4, 1 и 5 в 1, 2 и 3-й группе соответственно). Синдром поликистозных яичников установлен у 6 из этих пациенток (3, 1 и 2 в 1, 2 и 3-й группе соответственно), у остальных 4 пациенток наблюдалась функциональная гипоестрогенная ановуляция гипоталамического происхождения. Все больные ранее получали курс стимуляции яичников, при котором наблюдалась десинхронизация процессов роста фолликулов и эндометрия.

Недостаточность лютеиновой фазы овариального цикла (гиполютеинизм) наблюдалась у 28 (43,8%) больных (9, 8 и 11 в 1, 2 и 3-й группе соответственно).

Изолированные нарушения эндометриального цикла на фоне нормальной функции яичников были зарегистрированы у 26 (40,6%) обследованных женщин (12, 11 и 3 в 1, 2 и 3-й группе соответственно).

Жалобы, ассоциированные с нарушением менструального цикла, наблюдались у 63 (98,4%) женщин и в группах существенно не различались (табл. 1). Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на болезненные менструации. Нарушения длительности менструального цикла были зафиксированы только у больных с ановуляторной дисфункцией яичников.

Оценка клинической характеристики менструального цикла и жалоб, предъявляемых больными через 3 мес от начала терапии, показала следующие результаты. Жалобы на меноррагию в прежнем объеме сохранились у 6 (9,4%) пациенток, 8 (12,5%) отметили снижение менструальной кровопотери, из них 4, 3 и 1 в 1, 2, 3-й группе соответственно, что демонстрирует сравнимую эффективность гидролизата плаценты человека и иммуномодуляторов в отношении этого симптома, а также их преимущества перед витаминотерапией. Аналогичная картина наблюдалась при анализе жалоб на метроррагию. Влияния терапии на продолжительность менструального цикла у наших пациентов выявлено не было – олигоменорея сохранилась у всех 10 больных с ановуляторной дисфункцией, в связи с чем им были на следующем этапе назначены гормональные препараты.

Позитивный эффект наблюдался в отношении жалоб на скудные короткие менструации: в 1-й группе все 4 пациентки отметили субъективное улучшение, во 2 и 3-й группе улучшение отметили по 1 из 3 больных, что косвенно отражает больший потенциал влияния гидролизата плаценты человека на рост эндометрия. Уменьшение боли во время менструаций отметили 10 из 17 женщин, причем из них в 1-й группе – 5, во 2-й – 3, и в 3-й – 2 пациентки.

Динамический ультразвуковой мониторинг эндометрия в процессе наблюдения и лечения позволил выявить следующие закономерности (табл. 2).

Исходный мониторинг продемонстрировал аналогичные нарушения созревания эндометрия во всех группах. Достоверный ($p < 0,01$) рост толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла по сравнению с исходными показателями был отмечен после проведенной терапии уже на 3-м месяце наблюдения в 1 и 2-й группах, тогда как витаминотерапия не имела значимого эффекта. Полученный положительный результат сохранялся на 6-м месяце наблюдения в 2-й группе и прогрессировал в 1-й, вследствие чего величина М-эхо в ранней и поздней пролиферативной фазе у пациентов, получавших Лаеннек®, оказалась достоверно выше ($p < 0,01$), чем у женщин, получавших иммуномодуляторы. Оценка в секреторной фазе цикла не выявила достоверной положительной динамики у больных 3-й группы, в то время как во 2-й на 6-м месяце наблюдения было зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя М-эхо по сравнению с исходным значением. В 1-й группе положительный результат ($p < 0,01$) был достигнут уже на 3-м месяце наблюдения с нарастанием к 6-му месяцу ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) и оказался достоверно выше ($p < 0,01$), чем во 2-й группе исследования. Таким образом, влияние гидролизата плаценты человека на эндометрий оказалось более значимым по сравнению с терапией, включавшей иммуномодуляторы и гепатопротекторы. Назначение витаминов не оказывало существенного воздействия на рост эндометрия.

Положительное системное влияние гидролизата плаценты человека на иммунный статус подтверждено в экспериментальных исследованиях [5]. Очевидно, такое

Таблица 3. Динамика уровня гормонов у пациенток с гиполитеинизмом (M±SD)

Гормоны крови		1-я группа (n=9)	2-я группа (n=8)	3-я группа (n=11)
Андростендион, фолликулярная фаза, нмоль/л	До лечения	6,84±0,66	7,06±0,93	6,85±0,85
	3-й месяц	6,92±0,65	7,07±1,59	6,21±0,33
	6-й месяц	7,53±0,46	6,92±0,43	6,61±0,72
Тестостерон, фолликулярная фаза, нмоль/л	До лечения	1,93±0,30	2,00±0,26	1,99±0,23
	3-й месяц	2,07±0,29	2,15±0,10	1,92±0,23
	6-й месяц	1,90±0,40	2,01±0,15	1,61±0,36
Эстрадиол, фолликулярная фаза, пмоль/л	До лечения	169±49,9	170±50,0	161±39,2
	3-й месяц	170±21,0	172±39,2	169±45,0
	6-й месяц	181±55,5	180±44,1	162±42,2
Прогестерон, лютеиновая фаза, нмоль/л	До лечения	17,6±6,38	18,2±5,15	17,6±3,20
	3-й месяц	25,5±9,14	23,0±11,2	24,2±11,3
	6-й месяц	45,0±11,2*	34,0±10,0*	25,0±11,5

*Отличия от исходного показателя достоверны при $p < 0,05$.

же воздействие на иммунный статус и воспалительную реакцию оказывают иммуномодуляторы, но у гидролизата плаценты человека есть дополнительный эффект на ткани. Это доказано исследованиями в дерматологии, согласно которым применение препарата Лаеннек® достоверно быстрее вызывает регенерацию кожной раны не только по сравнению с плацебо, но и в сравнении с известным средством, улучшающим регенерацию, – солкосерилем [6]. Дополнительным регенеративным эффектом можно объяснить большую толщину переднезаднего размера М-эхо при использовании гидролизата плаценты человека по сравнению с иммуномодуляторами.

Эффект лекарственной терапии может реализовываться как непосредственно, так и опосредованно, через нормализацию стероидного биосинтеза в яичниках. Возможность подобного влияния гидролизата плаценты человека на овариальную функцию исследовалась в эксперименте, который подтвердил протективное влияние препарата на функцию желтого тела [7]. В связи с этим мы определили уровень половых стероидных гормонов исходно и на фоне терапии у 28 больных с подтвержденным гиполитеинизмом в 3 исследуемых группах (табл. 3).

Мы не обнаружили значимых изменений стероидогенеза в фолликулярной фазе у обследованных больных, что, вероятно, связано с малым числом наблюдений. Тем не менее показатель уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла достоверно превышал исходный параметр у больных 1 и 2-й группы, в то время как в 3-й группе наблюдалась только тенденция к его увеличению (42% от исходного уровня). Увеличение уровня прогестерона в 1-й группе составило 156%, во 2-й группе уровень гормона вырос на 90% от исходного показателя. Таким образом, положительная динамика овариальной функции отмечалась во всех группах, но достоверного уровня она достигала у женщин, получавших лекарственную терапию, особенно значимо при применении гидролизата плаценты человека.

Частота наступления беременности была оценена у 20 женщин с бесплодием, 10 из них получили курс стимуляции овуляции (предыдущие попытки стимуляции безуспешны). Стандартная прегравидарная подготовка у женщин 1 и 2-й группы включала применение витаминных комплексов с 400 мкг фолиевой кислоты. Больным с тромбофилической предрасположенностью прегравидарную подготовку проводили в соответствии с рекомендациями гематолога. В результате беременность наступила у 12 (60%) женщин – из них 5 из 7 пациенток 1-й группы, 4 из 8 пациенток 2-й группы, 3 из 5 пациенток 3-й группы. Сравнение межгрупповых различий эффективности терапии не представляется возможным, поскольку факторы бесплодия в группах существенно отличались. Однако следует признать высокий потенциал гидролизата плаценты человека в качестве средства подготовки к восстановлению фертильности у женщин с бесплодием.

Отслеживание течения беременности у больных с привычным невынашиванием показало следующие результаты. Био-

химическая беременность была зафиксирована у всех пациенток. Среди 18 женщин 1-й группы сердцебиение плода было зарегистрировано у 14 (77,8%), из 12 женщин 2-й группы – 8 (66,7%), из 14 женщин 3-й группы – 4 (33,3%). Успешное продолжение и завершение беременности своевременными родами наблюдалось у 12 (66,7%), 6 (50%), 3 (21,4%) женщин в 1, 2 и 3-й группе соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения иммуномодулирующей терапии женщинам с бесплодием и невынашиванием беременности, имеющим недостаточный рост эндометрия. Тонкий эндометрий признается одним из факторов неудач восстановления фертильности, в том числе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [8]. Нарушения созревания эндометрия отражают патологическую воспалительную реакцию и избыточный иммунный ответ. Повышение уровня цитотоксичных клеток, общего числа Т-лимфоцитов и медиаторный дисбаланс (увеличение уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ФНО- β , экспрессия маркеров пролиферации клеток Ki-67) при ХЭ создают неблагоприятные условия для развития беременности. Вместе с тем при ХЭ значительно изменяется экспрессия стероидных рецепторов. Как показали иммуногистохимические исследования, соотношение рецепторов эстрадиола и прогестерона в эпителии эндометрия составляет 0,97 при 1,42 в контроле, в клетках стромы – 0,41 по сравнению с контролем 0,58, что может способствовать и недостаточной секреторной трансформации, и неадекватно агрессивному иммунному ответу [9]. Назначение эстрогенной терапии для осуществления роста эндометрия, учитывая способность эстрадиола к down-регуляции собственных рецепторов, представляется по меньшей мере дискуссионным. Применение препаратов прогестерона рассчитано только на лютеиновую фазу и не может решить проблему восстановления пролиферации эндометрия. К тому же, по вполне обоснованному мнению некоторых исследователей, не столько снижение овариальной секреции прогестерона, сколько изменение чувствительности эндометрия к гормону определяет угрозу самопроизвольного выкидыша.

Заключение

Арсенал средств, избирательно направленных на восстановление функций эндометрия, недостаточно велик и требует дальнейшего поиска. Гидролизат плаценты человека может рассматриваться в ряду подобных средств и использоваться как метод подготовки к беременности у женщин с бесплодием и синдромом привычной потери плода. Несомненным преимуществом препарата является сочетание противовоспалительного действия с улучшением ростовых функций слизистой оболочки тела матки, что позволяет проводить лечение с соблюдением принципа «пролиферация без воспаления». Многообразие целевого воздействия Лаеннек® определяет его большую эффективность по сравнению с современными иммуномодуляторами, так как точками его приложения являются не только факторы им-

мунной и воспалительной реакции, но и ростовые функции эндометрия, и, по-видимому, аутокринная и паракринная овариальная регуляция, что подтверждается достоверным улучшением секреции прогестерона в лютеиновой фазе цикла.

Важным обстоятельством следует признать не только длительное, не менее 6 мес, сохранение эффекта терапии, но и нарастание положительной динамики. Это свидетельствует о способности гидролизата плаценты человека восстанавливать собственный регенеративный потенциал женских репродуктивных органов.

Таким образом, применение гидролизата плаценты человека в практике подготовки к беременности женщин с бесплодием или привычным невынашиванием при несостоятельности пролиферативной или секреторной фазы эндометрия расширяет возможности восстановления фертильности у этого сложного контингента больных.

Литература

1. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Miwa I, Tamura H, Takasaki A et al. Pathophysiological features of «thin» endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 998–1004.

3. Пасман Н.М., Черных Е.Р., Хонина Е.А. и др. Иммунный статус женщин группы высокого риска по преждевременному прерыванию беременности. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9 (4): 28–32.

4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А. и др. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. *Обзор. Пластическая хирургия и косметология*. 2011; 3: 385–576.

5. Chakraborty PD, Bhattacharyya D, Pal S, Ali N. In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract. *Int Immunopharmacol*, 2006; 6 (1): 100–7.

6. Жидоморов Н., Суракова Т., Гришина Т., Громова О.А. Экспериментальное исследование влияния препарата Лаеннек на процессы регенерации в коже. *Less nouvelles esthetiques* 2011; 3: 2–6.

7. Dbarmarajan AM, Goodman SB, Atiya N et al. Role of apoptosis in functional luteolysis in the pregnant rabbit corpus luteum: evidence of a role for placental-derived factors in promoting luteal cell survival. *Apoptosis* 2004; 9 (6): 807–14.

8. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007; 87: 53–9.

9. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит у женщины с патологией репродуктивной функции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.

Некоторые гематологические характеристики аденомиоза

М.Р.Оразов

НИИ медицинских проблем семьи, Донецк, Украина

Резюме

В данной работе представлены некоторые гематологические критерии диагностики аденомиоза, также изучены возможности использования результатов исследования популяционного состава лейкоцитов крови и соотношения ее поли- и мононуклеаров у больных аденомиозом в качестве предикторов данной патологии. Детально изучены данные анамнеза и объективных показателей исследуемых групп. Результаты исследования показали, что в целом, полученные данные позволяют, на наш взгляд, использовать исследования популяционного состава лейкоцитов крови и соотношения ее поли- и мононуклеаров (гранулоцитарного индекса) в качестве критериев диагностики, определения эффективности проводимой терапии, оценки прогноза и предиктора малигнизации очагов эктопии у больных аденомиозом.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, хронический болевой синдром, гранулоцитарный индекс, поли- и мононуклеары, вторичный иммунодефицит.

Some hematological characteristics of adenomyosis

M.R.Orazov

Summary

In the given work are presented some hematological criteria of diagnostics of adenomyosis, is also explored opportunities to use the results of studies of the population composition of blood leukocytes and its relationship poly- and mononuclear cells in patients adenomyosis as predictors of this pathology. Studied in detail the data of an anamnesis and objective performance of the groups. The results of the study showed that, in general, the data obtained allow, in our opinion, the use of the study population composition of blood leukocytes and its relationship poly- and mononuclear cells (with granulocyte index) as a criteria for diagnosis, determine the effectiveness of the treatment, assessment and forecast predictor of tumor lesions ectopia in patients adenomyosis.

Key words: endometriosis, adenomyosis, chronic pain syndrome, granulocyte index, poly and mononuclears, secondary immunodeficiency.

Сведения об авторе

Оразов Мекан Рахимбердыевич – докторант НИИ медицинских проблем семьи, канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории

Актуальность

Эндометриоз до сих пор остается наряду с самыми загадочными заболеваниями в гинекологии предметом для постоянной дискуссии.

Эндометриоз – по сути эндометриодная гетеротопия, которая в случаях поражения тела матки называется аденомиозом. Эндометриоз, в том числе и аденомиоз, являются актуальнейшей проблемой современной гинекологии. Больные эндометриозом/аденомиозом составляют от 10 до 50% общего числа пациенток с гинекологической патологией [21].

Этиопатогенез аденомиоза не совсем ясен, о чем свидетельствует большое число теорий происхождения эндометриоза вообще – транслокационная, имплантационная, эмбриональная и дизонтогенетическая, теория целомической метаплазии, а также несколько концепций – гормо-

нальная и наименее популярная иммунологическая (И.С.Сидорова, Е.А.Коган, А.Л.Унаниян, 2007). Согласно иммунологической концепции нарушения системного и локального иммунитета приводят к развитию иммунодефицита, создающего условия для имплантации и развития очагов ЭМ (Стрижаков, 1997; А.И.Ищенко, 2001). Существует мнение, что воспалительная реакция и неразрывно связанный с ней иммунный ответ на антигенный стимул объясняют происхождение эндометриоза дефицитом клеточного иммунитета, допускающего пролиферацию эктопической эндометриальной ткани и избыточного воспаления [8]. Наряду с повышением пролиферативной активности в эндометриодных клетках ослабевают процессы апоптоза, что в совокупности с ослаблением Т-клеточного иммунитета создает предпосылки для выживания имплантатов вне слизистой оболочки матки. У пациенток с эндометриозом в