

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОЛИЗАТА ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Коваленко М.А.*

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Для корреспонденции: Кузнецова Ирина Всеволодовна — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ms\_smith@list.ru

*В статье представлены результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования по оценке эффективности гидролизата плаценты человека (Лаеннек®) у пациенток с недостаточностью пролиферативной функции эндометрия. Продемонстрирована эффективность гидролизата плаценты в восстановлении регенеративных способностей эндометрия, нормализации овариальной функции и улучшении исходов беременности у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Эффект терапии гидролизатом плаценты был выше, чем в подгруппах пациенток, получавших иммуномодуляторы и витаминные препараты, и более пролонгированным. Таким образом, гидролизат плаценты человека может использоваться при подготовке к беременности женщин с бесплодием и синдромом привычной потери плода.*

*Ключевые слова:* хронический эндометрит; бесплодие; невынашивание беременности; эндометриальная дисфункция; гидролизат плаценты; Лаеннек®.

### USE OF HUMAN PLACENTA HYDROLYSATE IN THERAPY FOR ENDOMETRIAL DYSFUNCTION

*Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B., Kovalenko M.A.*

I.M. Setchenov First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991

Address for correspondence: ms\_smith@list.ru. Kuznetsova I.V.

*Open comparative randomized study of human placenta hydrolysate (Laennec®) efficiency in patients with endometrial proliferative failure demonstrated its efficiency in restoration of the endometrial regenerative potential, normalization of ovarian function, and improvement of pregnancy outcomes in women with infertility and miscarriages. The efficiency of placental hydrolysate was higher than that of immunomodulators and vitamins and the effect was more lasting. Hence, human placenta hydrolysate effectively prepared women with sterility and habitual fetal loss syndrome to pregnancy.*

*Key words:* chronic endometritis; infertility; fetal loss; endometrial dysfunction; placenta hydrolysate; Laennec®.

Нарушения менструального цикла, связанные с недостаточной функцией эндометрия, представляют большую проблему гинекологической практики, поскольку являются одной из важных причин бесплодия и невынашивания беременности. Существует несколько подходов к лечению недостаточности пролиферативной/секреторной активности эндометрия: антибактериальная терапия при выявлении инфекционного агента, воздействие на иммунную систему, гормональная терапия, лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в тканях [1]. Цель такой терапии в конечном итоге — создание благоприятных условий для развития беременности и минимизация вероятных ее осложнений. Эффективность лечения 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 не простой для решения, так как экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th-2

клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки. В этой связи представляет интерес использование гидролизата плаценты человека в виде раствора для внутривенных инъекций Лаеннек®.

Лекарственное средство Лаеннек® получено в результате многоэтапной переработки и очистки плаценты с использованием метода молекулярного фракционирования и представляет единственный препарат из плаценты человека для внутривенного введения, зарегистрированный на территории РФ. В 2 мл ампулы Лаеннек® содержится 112 мг гидролизата плаценты человека. Лаеннек® является иммуномодулятором и гепатопротектором [2]. Поскольку нарушение пролиферативных процессов в эндометрии в большинстве случаев связано с персистирующей воспалительной реакцией, назначение гидролизата плаценты человека может решить задачу роста эндометрия при подавлении избыточного воспаления.

**Цель исследования** — изучить динамику роста эндометрия и клиническую эффективность лечения гидролизатом плаценты человека Лаеннек® у пациенток с несостоятельностью эндометриальной функции.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 64 женщины в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст  $31,8 \pm 4,7$  года) с бесплодием или невынашиванием беременности, рандомизированные на 3 группы. Группы не различались

по основным демографическим показателям, данным наследственности и физического статуса. Длительность бесплодия у 20 (31,25%) больных (7, 8 и 5 женщин в 1, 2 и 3-й группах соответственно), предъявлявших жалобы на отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без контрацепции, составила в среднем  $3,1 \pm 0,6$  года. У 44 (68,75%) пациенток (18, 12 и 14 женщин в 1, 2 и 3-й группах соответственно) наблюдалось 2 самопроизвольных выкидыша и более в анамнезе; в среднем  $3,9 \pm 1,1$  неудачного исхода беременности в I или II триместре. 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 женщины соответственно), гиперандрогения (10 и 9 женщин), гемостазиологические нарушения (2 и 13 женщин), причем в 16 (25%) случаях наблюдались сочетанные причины нарушения фертильности.

Больные 1-й группы ( $n = 25$ ) получали комплекс терапии с включением гидролизата плаценты человека (Лаеннек®) внутривенно капельно 6 мл в 250 мл физиологического раствора 2 раза в неделю (10 капельниц на курс 5 нед). Пациентки 2-й группы ( $n = 20$ ) принимали комплекс терапии с включением иммуномодуляторов и гепатопротекторов. Больные 3-й группы ( $n = 19$ ) получали курс прегравидарной подготовки в виде стандартных поливитаминовых комплексов. Предварительное лечение, направленное на устранение причины нарушения фертильности, было проведено всем больным по стандартным схемам до начала исследования.

При оценке исходного статуса, после окончания изучаемого курса терапии, через 3 и 6 мес использовали следующие методы исследования. *Ультразвуковой мониторинг*: 3 исследования с интервалом в 1 нед на протяжении одного менструального цикла. *Оценка гормональных параметров*: 2—4-й день цикла (андростендион, тестостерон, эстрадиол) и за 6—8 дней до предполагаемой менструации (прогестерон). *Общеклинические методы исследования*: клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

*Эффективность терапии* оценивали по следующим параметрам:

- купирование клинических симптомов заболевания (частота симптомов исходно и в цикле после лечения);
- восстановление эхографической картины эндометрия (переднезадний размер М-эхо в динамике цикла исходно и после лечения);
- частота наступления беременности — оценка после окончания периода follow-up;
- отслеживание течения беременности в случае ее наступления.

Для обработки количественного материала использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel-2000. Различия оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Критерием статистической значимости различий служила вероятность ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Ановуляторная дисфункция яичников при исходном мониторинге была диагностирована у 10 (15,6%) больных (4, 1 и 5 женщин в 1, 2 и 3-й группах соответственно). Синдром поликистозных яичников установлен у 6 из этих пациенток (3, 1 и 2 женщины в 1, 2 и 3-й группах соответственно), у остальных 4 пациенток наблюдалась функциональная гипоестрогенная ановуляция гипоталамического происхождения. Недостаточность лютеиновой фазы овариального цикла (гиполютеинизм) выявлена у 28 (43,8%) больных (9, 8 и 11 женщин в 1, 2 и 3-й группах соответственно). Изолированные нарушения эндометриального цикла на фоне нормальной функции яичников были зарегистрированы у 26 (40,6%) обследованных женщин (12, 11 и 3 пациентки в 1, 2 и 3-й группах соответственно).

Жалобы, ассоциированные с нарушением менструального цикла, наблюдались у 63 (98,4%) женщин и в группах существенно не различались. Наиболее часто пациентки 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 после начала терапии, показала следующие результаты. Жалобы на меноррагии в прежнем объеме сохранились у 6 (9,4%) пациенток, 8 (12,5%) женщин отметили снижение менструальной кровопотери (4, 3 и 1 пациентка в 1, 2 и 3-й группах 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 метроррагии. Влияния терапии на продолжительность менструального цикла у наших пациенток не выявлено. Позитивный эффект наблюдался в отношении жалоб на скудные короткие менструации: в 1-й группе все 4 пациентки отметили субъективное улучшение, во 2-й и 3-й группах 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: 5 в 1-й группе, 3 во 2-й группе, 2 в 3-й группе.

Динамический ультразвуковой мониторинг эндометрия в процессе наблюдения и лечения позволил выявить следующие закономерности. Исходный мониторинг продемонстрировал сходные 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-й и 2-й группах, тогда как витаминотерапия не дала значимого эффекта. Полученный положительный результат сохранялся на 6-м месяце наблюдения во 2-й группе и прогрессировал в 1-й группе, вследствие чего величина М-эхо в ран-

ней 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 группе 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.

Эффект лекарственной терапии может реализовываться как непосредственно, так и опосредованно через нормализацию стероидного биосинтеза в яичниках. В связи с этим определяли уровень половых стероидных гормонов исходно и на фоне терапии у 28 больных с подтвержденным гиполютеинизмом в 3 исследуемых группах.

Значимых изменений стероидогенеза в фолликулярной фазе у обследованных больных не обнаружено, 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-й и 2-й групп, в то время как в 3-й группе наблюдалась только тенденция к его увеличению (42% от исходного уровня). Уровень прогестерона в 1-й группе увеличился на 156%, во 2-й группе — 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, и 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 были безуспешны). Беременность наступила у 12 (60%) пациенток: 5 из 7 женщин 1-й группы, 4 из 8 женщин 2-й группы, 3 из 5 женщин 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. Биохимическая беременность была зафиксирована у всех пациенток. Сердцебиение плода было за-

регистрировано у 14 (77,8%) из 18 женщин 1-й группы, 8 (66,7%) из 12 женщин 2-й группы, 4 (33,3%) из 14 женщин 3-й группы. Успешное продолжение и завершение беременности своевременными родами наблюдалось у 12 (66,7%), 6 (50%), 3 (21,4%) женщин в 1, 2, 3-й группах соответственно.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения иммуномодулирующей терапии женщинам с бесплодием и невынашиванием беременности, имеющим недостаточный рост эндометрия. 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». 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. Пасман Н.М., Черных Е.Р., Хонина Е.А., Дударева А.В., Тихонова М.А., Останин А.А. и др. Иммунный статус женщин группы высокого риска по преждевременному прерыванию беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2010; 9(4): 28—32.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., Каримова И.М., Гилельс А.В., Кустова И.А. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. Обзор. *Пластическая хирургия и косметология*, 2011; 3: 385—576.

## REFERENCES

1. Pasman N.M., Chernyh E.R., Honina E.A., Dudareva A.V., Tihonova M.A., Ostanin A.A. et al. Immune status of women at high risk of premature termination of pregnancy. [Immunity status zhenshchin gruppy vysokogo riska po prezhdevremennomu preryvaniyu beremennosti]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010; 9 (4): 28—32. (in Russian)
2. Gromova O.A., Torshin I.Ju., Dibrova E.A., Karimova I.M., Gilel's A.V., Kustova I.A. World experience of preparations from human placenta: the results of clinical and experimental studies. Overview. [Mirovoj opyt primeneniya preparatov iz placenty cheloveka: rezul'taty klinicheskikh i jeksperimental'nyh issledovanij. Obzor]. *Plasticheskaja hirurgija i kosmetologija*. 2011 (3): 385—576. (in Russian)

Поступила 09.02.14  
Received 09.02.14