

¹ Российский университет дружбы народов, Москва

² Клиника современной медицины, Иваново

Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом

Л.В. Посисеева, д.м.н., проф.^{1,2}, М.И. Перепечай², О.А. Петрова, к.м.н.², У.Л. Петрова²

Адрес для переписки: Любовь Валентиновна Посисеева, lvposiseeva@mail.ru

Для цитирования: Посисеева Л.В., Перепечай М.И., Петрова О.А., Петрова У.Л. Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9

Цель исследования: оценить комплексную подготовку женщин с бесплодием и низким овариальным резервом к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе с использованием препарата Мэлсмон, изучить влияние такой терапии на астенический синдром, качество овариального ответа, эндометрия и частоту зачатия.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 18 женщин с первичным и вторичным бесплодием и низким овариальным резервом. Десять из них при подготовке к программам ВРТ в составе комплексной заместительной гормональной терапии получали препарат Мэлсмон. Обследование и подготовка к программам ВРТ велись в соответствии с протоколом, утвержденным Минздравом России. Дополнительно оценивался уровень альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина) в менструальной крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Фертитест-М». Работа выполнена на базе Клиники современной медицины (Иваново).

Результаты. Включение препарата Мэлсмон в комплексную подготовку к программам ВРТ женщин с низким овариальным резервом и уровнем антимюллерова гормона 0,5–1,0 нг/мл приводило к улучшению овариального ответа на стимуляцию, повышению секреторной активности эндометрия и частоты зачатия. Препарат Мэлсмон способствовал коррекции астенического синдрома и нормализации уровня гликоделина в менструальной крови.

Выводы. Требуется продолжение исследований по влиянию препарата Мэлсмон на функциональную активность яичников и эндометрия у женщин со сниженным овариальным резервом.

Ключевые слова: бесплодие, низкий овариальный резерв, ооциты, эндометрий, гликоделин, Мэлсмон

В современных условиях снижения рождаемости и отсроченного деторождения актуальна проблема наступления и вынашивания беременности у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом в связи

с поздним репродуктивным периодом, а также у женщин активного репродуктивного возраста с преждевременной недостаточностью яичников. В нашей стране, согласно отчетам Российской ассоциации репродукции человека, на долю па-

циентов старшего репродуктивного возраста приходится 31,6–42,9% в стандартной программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и 40,4–45,9% в программах с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) [1]. Согласно демографическим исследованиям, в XX–XXI вв. наблюдаются две тенденции: женщины хотят иметь меньше детей и откладывают рождение ребенка на более поздний возраст [2]. С биологической точки зрения демографический переход привел к тому, что желание иметь ребенка появляется в возрасте, когда естественная фертильность снижается, и женщины могут столкнуться с задержкой наступления и/или отсутствием беременности. Поэтому первым негативным эффектом отсроченного деторождения является бесплодие. В популяциях с «натуральной фертильностью», в которых рождаемость не контролируется, способность к деторождению уменьшается с 25 лет, а с 35 лет приближается к критическим значениям [3]. По данным Н. Leridon, частота бесплодия в возрасте 25 лет составляет 1%, 35 лет – 5%, 40 лет – 17%, 45 лет – 55% [4]. Женщины в возрасте 30 лет, планирующие беременность в естественных условиях, потенциально имеют 75% шансов на успех в течение года, в 35 лет – 66%, в 45 лет – до 44%. Истинная частота живорождения значительно ниже. Например, в 35 лет на долю спонтанных аборт у женщин с бесплодием приходится около 20% [4–6]. Возраст женщин коррелирует с состоянием овариального резерва:



он в норме у 76% женщин до 34 лет и всего у 30% женщин в возрасте 34–38 лет, а у женщин старше 38 лет он снижен, резко снижен или полностью отсутствует [7]. Постепенная или резкая утрата овариального резерва и ухудшение качества яйцеклеток определяют высокую частоту неэффективности ЭКО [8]. Кроме низкого овариального резерва у женщин старшего репродуктивного возраста часто отмечается сочетанная патология маточных труб и яичников в связи с перенесенными воспалительными процессами, а также гиперпластическими процессами в органах репродуктивной системы, влияющими на чувствительность яичников к гонадотропинам и созревание эндометрия [9]. Преждевременная недостаточность яичников развивается у женщин моложе 40 лет с нормальным кариотипом, которые ранее имели регулярный менструальный цикл [10, 11]. Частота преждевременной недостаточности яичников, по разным данным, составляет от 1–3 до 10% в женской популяции [12]. Точная природа данной патологии до конца не ясна и обусловлена генетическими, хромосомными, аутоиммунными, инфекционно-токсическими, психогенными факторами, а также дефектами в структурах гонадотропинов [10, 13]. Несмотря на то что в настоящее время нет клинически доказанных методов, улучшающих исходы программ ЭКО и живорождения у пациенток позднего репродуктивного возраста [14], идет активный поиск средств повышения у них качества ооцитов и эндометрия, среди которых заслуживает внимания экстракт плацентарной ткани. С 1956 г. в медицинских целях широко применяется японский препарат Мэлсмон – гидролизат плаценты, получаемый из терминальных ворсин хориона, в состав которого входят 16 незаменимых аминокислот, монополисахариды, полиненасыщенные жирные кислоты и сигнальные пептиды. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников отмечено положительное влияние экстракта плаценты человека на функциональную активность яичников с повышением уровня антимюллера гормона

(АМГ) и эндометрия с увеличением толщины М-эхо, что указывает на реализацию антиоксидантного и противовоспалительного действия препарата [15]. Имеется положительный опыт синергического использования препарата Мэлсмон у женщин с дефицитом эстрогенов в комбинации с классическими препаратами заместительной гормональной терапии без повышения рисков возникновения побочных эффектов [16].

Цель исследования

Оценить комплексную подготовку женщин с бесплодием и низким овариальным резервом к программам ЭКО/ИКСИ, в том числе с использованием препарата Мэлсмон. Изучить влияние препарата, применяемого в сочетании с традиционной терапией, на выраженность астенического синдрома, качество овариального овита, эндометрия и частоту зачатия.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 18 женщин с первичным и вторичным бесплодием и низким овариальным резервом, которых распределили в две клинические группы (n = 10) и группу сравнения (n = 8). Первую клиническую группу (n = 5) составили пациентки в возрасте 29–35 лет с показателями АМГ от 0,54 до 0,76 нг/мл. У трех женщин диагностировано первичное бесплодие, в том числе по причине ановуляции (n = 3) и сочетания ановуляции с трубным фактором (n = 2), а у двух женщин – вторичное бесплодие трубного генеза. Все женщины были бездетными, в анамнезе имели от двух до пяти попыток ЭКО с получением от одного до двух ооцитов М2. Оплодотворение во всех случаях осуществлялось методом ИКСИ, перенос эмбрионов проводился на пятые сутки, без наступления клинической беременности. У всех пациенток был регулярный менструальный цикл от 28 до 34 дней. Соматических заболеваний у женщин не было, но все они страдали воспалительными заболеваниями органов малого таза. Двум женщинам 29 лет проводились хирургические вмешательства на придатках матки (у одной – удаление маточных труб в связи с внематочными беременно-

стями, у второй – резекция яичника по поводу кисты яичника). Уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови варьировался от 1,29 до 7,5 мМЕ/л, эстрадиола – от 0,27 до 0,4 нмоль/л, пролактина – от 250 до 975 мМЕ/л, тиреотропного гормона – от 0,9 до 1,16 мМЕ/л. По данным ультразвукового исследования, толщина эндометрия (М-эхо) в середине цикла колебалась от 9,6 до 12,6 мм. У всех пяти женщин в программах ЭКО/ИКСИ использована сперма партнера без патологических изменений по результатам спермограммы.

Во вторую группу (n = 5) вошли пациентки в возрасте 34–48 лет с уровнем АМГ от 0,01 до 0,50 нг/мл. У двух женщин было первичное бесплодие, у двух – вторичное, у одной женщины – привычное невынашивание с неразвивающейся беременностью в ранние сроки. Женщины со вторичным бесплодием и привычным невынашиванием беременности имели в предшествующих браках по одному ребенку. В периоде ранней менопаузы находились две женщины, перименопаузального перехода – одна, у двух женщин сохранялся регулярный менструальный цикл от 28 до 32 дней. У всех пациенток регистрировалась гинекологическая патология: миома матки малых размеров и внутренний эндометриоз (n = 1), железистокистозная гиперплазия эндометрия (n = 2), хронический эндометрит с «тонким» эндометрием (n = 1). Кроме того, отмечались и соматические заболевания: нейроциркуляторная дистония (n = 1) и ожирение первой-второй степени (n = 1). Концентрация фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови колебалась от 8,4 до 15,2 мМЕ/л, эстрадиола – от 0,17 до 0,23 нмоль/л, пролактина – от 190 до 428 мМЕ/л, тиреотропного гормона – от 0,8 до 3,1 мМЕ/л. Эти женщины, как и пациентки первой группы, имели по две – четыре попытки ЭКО/ИКСИ с использованием донорской яйцеклетки без эффекта. Спермограмма у всех партнеров была без патологических изменений.

Пациентки обеих клинических групп при подготовке к программам ЭКО/ИКСИ в составе комплексной заместительной гормональной те-

акушерство

рапии получали препарат Мэлсмон. Обследование женщин и их подготовка к ЭКО велась в соответствии с протоколом, утвержденным Министерством здравоохранения РФ [17]. Протоколы овариальной стимуляции в обеих группах проводились с использованием антагонистов гонадотропинов. Дополнительно в этих группах оценивался уровень альфа-2-микроглобулина фертильности, известного как гликоделин, в менструальной крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Фертитест-М. Эффективность ЭКО/ИКСИ у женщин первой и второй группы сравнивали с таковой у восьми пациенток, подобранных по принципу копии-пары, подготовка которых велась по стандартной схеме без применения препарата Мэлсмон (группа сравнения). Работа выполнена на базе Клиники современной медицины (Иваново).

Результаты и их обсуждение

Выполнена клиническая оценка результатов программ ЭКО/ИКСИ у женщин с бесплодием и низким овариальным резервом, которым в период прегравидарной подготовки проводилась комплексная терапия. Наряду с базовыми компонентами (классические эстрогены, гестагены, фолаты, витамин D₃, омега-3 жирные кислоты) она дополнительно включала введение препарата Мэлсмон по 4 мл (100 мг) подкожно в живот два раза в неделю в течение шести недель. Выполнен сравнительный анализ эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий во всех группах. В первой группе при трансвагинальной пункции фолликулов суммарно получен 21 ооцит качества М2 (по пять ооцитов у трех женщин и по три – у двух), что практически в два раза больше, чем в предыдущих попытках. После оплодотворения методом ИКСИ к пятому дню культивирования суммарно получено десять (47,6%) эмбрионов хорошего качества, проведены четыре переноса в протоколе стимуляции с исходом доношенной беременности и рождением живых детей. У одной женщины планируется перенос в криопротоколе.

Во второй группе применялись программы с донорскими ооцитами (по восемь ооцитов в каждой программе), оплодотворение осуществлялось методом ИКСИ. К пятому дню культивирования из 40 оплодотворившихся ооцитов получено 24 (60%) эмбриона хорошего качества. Переносы осуществлялись в программе криопротокола. У двух (40%) женщин диагностирована клиническая беременность с исходом своевременных родов, у одной – биохимическая, у двух – результат отрицательный.

В группе сравнения в программах ЭКО/ИКСИ получено от одного до трех ооцитов и от одного до двух эмбрионов. Ни в одном случае беременность не диагностирована. У женщин всех трех групп (в большей степени у женщин второй клинической группы) наблюдалось астеническое состояние разной степени выраженности со снижением внимания, работоспособности, чрезмерной возбудимостью и реактивностью. По окончании терапии препаратом Мэлсмон у всех женщин первой и второй групп улучшилось общее состояние, уменьшилась выраженность слабости и апатии, повысилась работоспособность. Астенический синдром у женщин группы сравнения сохранялся и был без изменений.

В первой и второй группе дополнительно оценивался уровень гликоделина в менструальной крови, в том числе в динамике. У женщин с регулярным менструальным циклом на фоне комплексной терапии с препаратом Мэлсмон отмечалась умеренно сниженная или нормальная секреторная реакция эндометрия с показателями гликоделина от 3000 до 29 800 нг/мл. У женщин в пери- и менопаузе исходно резко сниженные до 200 нг/мл уровни гликоделина под влиянием заместительной гормональной терапии в комбинации с препаратом Мэлсмон повысились до 800 нг/мл, но не дошли до показателей значимой секреторной трансформации эндометрия.

Выводы

Предварительные результаты использования препарата Мэлсмон в прегравидарной подготовке

женщин с низким овариальным резервом позволяют считать, что он положительно влияет на функциональное состояние яичников (вероятно, гранулезные клетки) и эндометрия (его секреторную активность).

Механизм действия препарата точно не установлен. Достоверно известно, что биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате плаценты человека, повышают активность клеточного и тканевого дыхания, положительно влияют на процессы метаболизма в клетках, обладают антиоксидантным действием и стимулируют регенерацию тканей. Кроме того, они снижают утомляемость, активизируют процессы саморегуляции организма, способствуя повышению адаптационных механизмов в пременопаузальный и постменопаузальный периоды [18].

Экстракт плаценты Мэлсмон содержит комплекс аминокислот и низкомолекулярных пептидов материнской части плаценты. В этой связи влияние препарата на состояние клеток гранулезы и эндометрия может быть обусловлено дополнительным воздействием этих компонентов, обеспечивающих в норме функцию гранулезных клеток (как источник их синтеза), процессы децидуализации и секреции в эндометрии [19].

Использование препарата Мэлсмон в комплексной подготовке к ЭКО/ИКСИ женщин с низким овариальным резервом и показателями АМГ ниже 1,0, но выше 0,5 нг/мл способствовало улучшению овариального ответа на стимуляцию (увеличило число ооцитов и эмбрионов), повышению секреторной активности эндометрия и частоты зачатия с реализацией в прогрессирующую беременность. Кроме того, применение препарата позволило скорректировать астенический синдром у всех пациенток, продемонстрировав антистрессовый и положительный вегетативный эффект.

Требуется продолжение исследований по влиянию препарата на функциональную активность яичников и эндометрия. ❧



Литература

1. Аблиева Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий // РМЖ. Мать и дитя. 2015. Т. 23. № 14. С. 821–824.
2. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Современный взгляд на естественную фертильность // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 2. С. 4–12.
3. Mills M., Rindfuss R., McDonald P., Te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. № 6. P. 848–860.
4. Leridon H. A new estimate of permanent sterility by age: Sterility defined as the inability to conceive // Popul. Stud. 2008. Vol. 62. № 1. P. 15–24.
5. Muttukrishna S., Suharjono H., McGarrigle H., Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? // BJOG. 2004. Vol. 111. № 11. P. 1248–1253.
6. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A. et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause // Hum. Reprod. 1992. Vol. 7. № 10. P. 1342–1346.
7. Щербина Н.А., Градиль О.Г. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 2-2. С. 140–144.
8. Коваленко Я.А., Малко А.В., Рязанцев И.И. и др. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 18–22.
9. Назаренко Т.А., Мишинева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: Медпресс-информ, 2010.
10. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
11. Shelling A.N. Premature ovarian failure // Reproduction. 2010. Vol. 140. № 5. P. 633–641.
12. Чеботникова Т.В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов // Вестник репродуктивного здоровья. 2007. № 1. С. 22–32.
13. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А. и др. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века // Акушерство и гинекология. 2013. № 12. С. 16–21.
14. Аблиева Э.Ш., Гоголевский П.А. Беременность тройней у 46-летней женщины после проведения ЭКО с собственными ооцитами, завершившаяся успешными срочными одноплодными родами // РМЖ. Мать и дитя. 2015. Т. 23. № 20. С. 1238–1240.
15. Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подолян О.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии // Климактерий. 2016. № 3. С. 26–31.
16. Коваленко И.И., Аталян А.В. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе // Гинекология. 2016. Т. 18. № 5. С. 20–25.
17. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1217 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) „Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация“».
18. Мэлсмон: инструкция по медицинскому применению // www.grls.rosminzdrav.ru.
19. Татарин Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д. Специфический альфа2-микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека: 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику. Москва; Иваново: МИК, 1998.

Opportunities of Pregavid Preparation for Women with Low Ovarian Reserve

L.V. Posiseeva, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.I. Perepechay², O.A. Petrova, PhD², U.L. Petrova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Clinic of Modern Medicine, Ivanovo

Contact person: Lyubov V. Posiseeva, lvposiseeva@mail.ru

Purpose: to evaluate the comprehensive preparation of women with infertility and low ovarian reserve for assisted reproductive technology (ART) programs, including with the use of the drug Melsmon, to study the effect of such therapy on asthenic syndrome, the quality of the ovarian response, endometrium and conceiving.

Material and methods. For the study 18 women with primary and secondary infertility and low ovarian reserve were selected. Ten of them received the drug Melsmon in preparation for the ART programs as part of complex hormone replacement therapy. Women were examined and prepared for the ART programs in accordance with the approved protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation. In addition, the level of alpha-2-microglobulin of fertility (glycodelin) in menstrual blood was studied in women by immunoassay with the use of Fertitest-M kits. The work was performed on the basis of the Clinic of Modern Medicine (Ivanovo).

Results. The use of the drug Melsmon in complex preparation for ART programs for women with low ovarian reserve and AMG indicators of 0.5–1.0 ng/ml led to the improvement in the ovarian response to stimulation, increased secretory activity of the endometrium and the quality of conceiving. The drug Melsmon contributed to the correction of asthenic syndrome and normalization of glycodelin level in the menstrual blood.

Conclusions. Further research of the effect of the drug Melsmon on the functional activity of the ovaries and endometrium in women with reduced ovarian reserve is required.

Key words: infertility, low ovarian reserve, oocytes, endometrium, glycodelin, Melsmon

акушерство