

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-5

Возможности коррекции гормонального статуса, репродуктивной функции и нейровегетативных расстройств у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

А.В. Хардигов¹, О.А. Нетяга²¹ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия²ООО «Медассист-К», Курск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: состояние репродуктивного здоровья женщин в современных условиях имеет тенденцию к ухудшению. Одной из проблем является снижение овариального резерва, проявляющееся в виде преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), которая инициирует проблему бесплодия, с одной стороны, и проблему преждевременной менопаузы со всеми сопутствующими ей социально-психологическими аспектами — с другой.

Цель исследования: изучить терапевтические возможности препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота при ПНЯ и ановуляторной форме бесплодия у пациенток 30–45 лет.

Материал и методы: в исследование включены 40 женщин в возрасте 30–45 лет с индексом массы тела 18,5–29,9 кг/м² с признаками ПНЯ, определявшейся по следующим показателям: концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 12 МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) 0,2–1,2 нг/мл; количество антральных фолликулов ≤ 5 при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 7 ± 2 день менструального цикла; снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови, а также с ановуляторной формой бесплодия длительностью 1 год — 5 лет или с неудачными попытками ЭКО. Когорта женщин была рандомизирована на 2 группы по 20 человек: Пациентки основной группы в течение двух менструальных циклов получали препарат для менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, внутрь по 1 таблетке в сутки в циклическом режиме с 1-го по 28-й день и препарат полипептидов эпифиза крупного рогатого скота — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с 5-го по 14-й день цикла. Пациентки контрольной группы в течение двух менструальных циклов получали только препарат МГТ в том же режиме. В ходе исследования в обеих группах оценивали динамику толщины эндометрия и роста фолликула, маркеры овуляции (желтое тело), концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, эстрадиола и АМГ, количество пациенток с нормализовавшимся менструальным циклом и спонтанно наступившей беременностью.

Результаты исследования: в основной группе имело место статистически значимое ($p \leq 0,05$) относительно исходных значений снижение уровней ФСГ и ЛГ, увеличение концентрации эстрадиола, увеличение количества антральных фолликулов, толщины эндометрия, тогда как в контрольной группе аналогичная динамика показателей была статистически незначима. Кроме того, в основной группе отмечено полное купирование нейровегетативных симптомов, в 6 (30%) наблюдениях — восстановление овуляторного цикла. Не зарегистрировано побочных реакций и осложнений при использовании изучаемого препарата.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота в лечении пациенток с ПНЯ и ановуляторной формой бесплодия и позволяют рекомендовать разработанную схему лечения к практическому применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременная недостаточность функции яичников, фолликулостимулирующий гормон, антимюллеров гормон, бесплодие, ановуляция, менопаузальные расстройства.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хардигов А.В., Нетяга О.А. Возможности коррекции гормонального статуса, репродуктивной функции и нейровегетативных расстройств у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):116–122. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-5.

Correction of hormonal status, reproductive function and neurovegetative disorders in female patients with primary ovarian insufficiency

A.V. Khardikov¹, O.A. Netyaga²¹Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation²Medassist-K LLC, Kursk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: nowadays reproductive health condition tends to worsen. One of the problems is a decrease in the ovarian reserve, manifested in the form of premature ovarian insufficiency (POI), which initiates the infertility problem on the one hand, and the issue of premature menopause with all its accompanying socio-psychological aspects on the other.

Aim: to study the therapeutic possibilities of the bovine epiphyseal cartilage polypeptide in POI and anovulation in female patients aged 30–45 years old.

Patients and Methods: the study included 40 female patients aged 30–45 years with a BMI of 18.5–29.9 kg/m² and POI signs, determined by the following indicators: follicle-stimulating hormone (FSH) concentration ≥ 12 IU/L; anti-müllerian hormone (AMH) 0.2–1.2 ng/mL; antral follicle count (AFC) ≤ 5 during ultrasound on the 7th±2 day of the menstrual cycle; decreased serum estradiol concentration and anovulation lasting 1 to 5 years or with failed IVF.

The female cohort was randomized into 2 groups of 20 persons: for two menstrual cycles, the main group received a drug for menopausal hormone therapy (MHT) containing 2 mg of estradiol and 10 mg of progesterone (per os 1 tablet daily in a cyclic regimen from day 1 to day 28) and the bovine epiphyseal cartilage polypeptide (lyophilizate for the preparation of a solution for intramuscular administration, 10 mg intramuscularly daily for 10 days from the 5th to the 14th day of the cycle). The control group received only MHT in the same regimen for two menstrual cycles. During the study, the changes of endometrial thickness and follicle growth, ovulation markers (corpus luteum), FSH, estradiol and AMH concentrations, the number of female patients with a normalized menstrual cycle and spontaneous conception were evaluated in both groups.

Results: in the main group there was a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in FSH and luteinizing hormone (LH) levels relative to the baseline, an increase in estradiol concentration, an increase in the AFC and endometrial thickness, whereas the similar indicator changes were statistically insignificant in the control group. Besides, complete relief of neurovegetative symptoms was noted in the main group, and restoration of the ovulatory cycle was observed in 6 (30%) cases. There were no adverse events or complications during the drug regimen.

Conclusion: the results obtained indicated the efficacy of the bovine epiphyseal cartilage polypeptide in the treatment of female patients with POI and anovulation and allowed to recommend the developed treatment regimen for practical use.

KEYWORDS: premature ovarian insufficiency, follicle-stimulating hormone, anti-müllerian hormone, infertility, anovulation, menopausal disorders.

FOR CITATION: Khardikov A.V., Netyaga O.A. Correction of hormonal status, reproductive function and neurovegetative disorders in female patients with primary ovarian insufficiency. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):116–122 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-5.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях наблюдается изменение парадигмы репродуктивного поведения женщин: преобладающей целью становится карьера, завоевание и повышение социального статуса. Создание семьи и рождение детей откладывается на более поздние сроки, и обычно это возраст старше 30, а нередко и 35 лет. В то же время состояние репродуктивного здоровья в современных условиях имеет тенденцию к ухудшению. Одной из важных проблем является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), которая инициирует проблему бесплодия, с одной стороны, и проблему преждевременной менопаузы со всеми сопутствующими ей социально-психологическими аспектами — с другой. По данным литературы [1–3], популяционная частота ПНЯ составляет 1,5%, а в группе пациенток с вторичной аменореей данный показатель достигает 10%. Возможными причинами ПНЯ могут быть генетические и хромосомные дефекты, повреждение фолликулов в детском, подростковом и раннем репродуктивном возрасте, воспалительные процессы, аутоиммунные нарушения, соматическая патология, социальные факторы, ятрогении и др. [1, 4, 5]. Тем не менее научно обоснованной теории патогенеза идиопатической ПНЯ до настоящего времени не сформировано. Важность проблемы заключается также и в том, что ранняя (40–45 лет) менопауза является фактором, увеличивающим заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии, частоту развития эндокринных расстройств (сахарного диабета в первую очередь), метаболических нарушений, остеопороза, депрессий и других психологических и психических нарушений [1, 2, 6–10].

Основным методом лечения менопаузальных расстройств является гормональная, по сути симптоматическая, терапия, в сочетании с симптоматическим лечением наиболее выраженных клинических проявлений и сопутствующих заболеваний с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, витаминов, препаратов кальция, препаратов цимицифуги, немедикаментозных методов терапии¹. Однако при назначении мено-

паузальной гормонотерапии (МГТ) необходимо учитывать противопоказания, существующие у многих пациенток, что в определенной степени ограничивает ее применение. А необходимость использования нескольких препаратов одновременно не только снижает комплаентность, но и повышает риск возникновения побочных реакций. Клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»¹ рекомендуют также использование полипептидов эпифиза крупного рогатого скота, учитывая имеющиеся данные об их положительном влиянии не только на купирование нейровегетативных симптомов, но и на функцию яичников и фертильность у пациенток с ранней менопаузой. Однако там же¹ подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований по оценке эффективности данного препарата у различных категорий пациенток, что и стало основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: изучить терапевтические возможности препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота при ПНЯ и ановуляторной форме бесплодия у пациенток 30–45 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали женщин европеоидной расы в возрасте 30–45 лет с индексом массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–29,9 кг/м² с ановуляторной формой бесплодия продолжительностью от 1 года до 5 лет или с неудачными попытками ЭКО (3 пациентки, включенные в основную группу, и 1 — в контрольную) с признаками овариальной недостаточности, определявшейся по следующим показателям: концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 12 МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) 0,2–1,2 нг/мл; количество антральных фолликулов ≤ 5 при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 7±2 день менструального цикла; снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в эти же дни цикла. Основной причиной обращения к врачу стало психологическое неприятие пациентками

¹ Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2 (дата обращения: 21.02.2024).

факта, что их репродуктивный потенциал исчерпан и наступил преждевременный или ранний (до 45 лет) менопаузальный период. По данным обследования женщины не имели противопоказаний к назначению МГТ.

Критерии невключения в исследование: наличие клинически значимых отклонений при гинекологическом осмотре во время скрининга, включающих следующие, но не ограничивающихся ими: аномальные маточные кровотечения невыявленной этиологии, кровотечения из половых путей в период скрининга по данным гинекологического осмотра или анамнеза; субмукозная миома матки или множественные узлы другой локализации более 3 см в диаметре при УЗИ; патология эндометрия: гиперплазия, полипы, хронический эндометрит (структурные изменения по результатам УЗИ и/или аспирационной биопсии эндометрия с иммуногистохимическим исследованием на CD138) на момент скрининга; беременность или период грудного вскармливания; клинически значимые отклонения основных жизненно важных показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД), частота дыхания, температура тела), которые, по мнению исследователя, могут негативно повлиять на результаты исследования; клинически значимые отклонения по данным лабораторных исследований во время скрининга, а также превышение нормальных значений (верхней границы нормы) в период скрининга уровней АСТ, АЛТ или общего билирубина в 1,5 раза; ИМТ более 35,0 кг/м²; сахарный диабет 1 типа и другие эндокринные или системные заболевания, потенциально оказывающие влияние на физиологию репродукции человека; снижение овариального резерва, в том числе ПНЯ, диагностированная более чем за 5 лет до включения в исследование; мужской фактор бесплодия; женское бесплодие трубного (МКБ-10/N97.1), маточного (МКБ-10/N97.2) и/или цервикального (МКБ-10/N97.3) происхождения; генетические факторы бесплодия; эндокринные причины бесплодия: гипогонадотропная гипозестрогенная ановуляция (функциональная гипоталамическая аменорея), гипогонадотропный гипогонадизм, гипопитуитаризм; синдром поликистозных яичников; гиперпролактинемия (концентрация пролактина в сыворотке крови >550 мЕд/л (27 нг/мл) в двух пробах при нормальном содержании макропролактина либо концентрация пролактина в сыворотке крови >5000 мЕд/л (250 нг/мл) при однократном определении вне зависимости от содержания макропролактина); наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний за исключением компенсированного (тиреотропный гормон от 0,4 до 4,2 мкМЕ/мл) аутоиммунного тиреоидита; инсулинотерапия; острые воспалительные заболевания в течение 3 нед. от момента полного выздоровления до периода скрининга; проводимая гормональная терапия (в том числе кортикостероиды, эстрогены, гестагены) за 8 нед. до скрининга; онкологические заболевания любой локализации; рак молочной железы в анамнезе или по результатам скрининга; результаты цитологического исследования ASCUS, любая степень CIN или *carcinoma in situ* по данным лаборатории при скрининге, проведенном не ранее чем за 6 мес. до включения в исследование; эпилепсия, деменция или болезнь Альцгеймера по данным анамнеза на момент скрининга; наличие в анамнезе или выявление в период скрининга клинически значимой патологии, в том числе, но не ограничиваясь ею: нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, аритмии, требующей медикаментозной терапии, застойной сердечной недостаточности III

или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации в течение 1 года до скрининга, неконтролируемой гипертензии, травм головного мозга, инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение 12 мес. до скрининга, почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), печеночной недостаточности тяжелой и средней степени тяжести; участие пациентки в другом клиническом исследовании; применение любых экспериментальных препаратов или экспериментальных устройств медицинского назначения в течение 3 мес. или в течение периода времени, равного пяти периодам полувыведения препарата, до первого введения исследуемого препарата (в зависимости от того, какой из этих сроков более длительный); наличие любых других патологий, которые, по мнению исследователя, являются противопоказанием для участия в исследовании (т. е. могут негативно повлиять на состояние пациентки в случае ее участия в исследовании), могут помешать проведению процедур, применяемых в исследовании, или повлиять на интерпретацию результатов исследования; курение.

Критерии исключения из исследования: решение исследователя об исключении пациентки в интересах самой пациентки; ошибочное включение (нарушение критериев включения и невключения); решение исследователя исключить пациентку из исследования вследствие серьезного отклонения/нарушения протокола; серьезная нежелательная реакция; любая нежелательная реакция, требующая наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования; отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании или ее недисциплинированность; неявка пациентки на визит или потеря связи с ней.

На начальном этапе был проведен скрининг для отбора пациенток. После оценки соответствия критериям включения и невключения в исследование были включены 40 женщин, ранее не получавших препараты МГТ. Женщины были рандомизированы на 2 группы по 20 человек. Пациентки основной группы в течение двух менструальных циклов получали препарат МГТ, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, внутрь по 1 таблетке в сутки в непрерывном циклическом режиме с 1-го по 28-й день (препарат содержит минимальное количество гормонов, не оказывающее депрессивного действия на функцию яичников, но способствующее циклическим изменениям эндометрия) и препарат полипептидов эпифиза рогатого скота (Пинеамин®) лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг (ООО «Герофарм», Россия) внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с 5-го по 14-й день менструального цикла.

В ходе исследования, продолжавшегося 60–70 дней, пациентки выполнили 5 визитов к врачу: на 1–4-й день, 15–23-й день, 29–32-й день (при подозрении на беременность проводили исследование крови на хорионический гонадотропин, при отсутствии беременности назначали 2-й курс лечения), 43–56-й день исследования и после его завершения (60–70-й день). В случае выявления при УЗИ формирования желтого тела на 21–23-й день менструального цикла после первого курса введения изучаемого препарата второй курс не проводили, и пациентка оставалась под наблюдением, в ином случае повторяли 28-дневный цикл комбинированной терапии. Пациентки контрольной группы в течение двух менструальных циклов получали только препарат МГТ по аналогичной схеме.

При возникновении побочных реакций, нарушений самочувствия, которые можно было связать с проводимым лечением, пациентка должна была немедленно обратиться к лечащему врачу.

В ходе исследования в обеих группах оценивали:

- ♦ динамику толщины эндометрия и роста фолликула, маркеры овуляции (желтое тело) на 15–16-й и 21–23-й дни менструального цикла по данным УЗИ, которое выполняли на аппарате Voluson E8 Logic;

- ♦ концентрацию ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, АМГ до лечения и в следующем цикле после окончания лечения по сравнению с исходным значением (как при наличии желтого тела, так и при его отсутствии после 2-го курса лечения);

- ♦ количество пациенток с нормализовавшимся менструальным циклом и спонтанно наступившей беременностью.

Все пациентки были должным образом информированы о методике, сроках и возможных побочных реакциях в процессе исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Препарат назначали в соответствии с инструкцией² и показанием «нейровегетативные симптомы на фоне дефицита эстрогенов».

Переносимость препарата оценивали по отсутствию или появлению побочных реакций, а также каких-либо новых негативных субъективных и объективных изменений состояния или изменения результатов лабораторных исследований за пределами референтных значений.

Оценка безопасности проводилась по следующим параметрам:

1. Частота развития нежелательных явлений (НЯ) по данным субъективных жалоб, физикального обследования, показателей АД, лабораторных анализов (клинический и биохимический анализы крови).
2. Частота развития НЯ особого интереса: кровотечения из половых путей, формирование патологии эндометрия по результатам УЗИ.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Excel 2016. При проверке показателей на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова распределение соответствовало нормальному, что позволило оценивать сравниваемые показатели с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту — $37,3 \pm 2,3$ и $36,1 \pm 2,5$ года в основной и контрольной группах соответственно, ИМТ — $23,6 \pm 2,8$ и $24,5 \pm 2,2$ кг/м² соответственно ($p \geq 0,5$ в обоих случаях). Не выявлено статистически значимых различий между группами по исходным (до лечения) показателям концентраций ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола, толщины эндометрия, по количеству и размерам антральных фолликулов (табл. 1, 2). У всех пациенток, включенных в исследование, присутствовали нейровегетативные симптомы эстрогенной недостаточности различной степени выраженности в виде приливов, эпизодической головной боли, потливости, колебаний АД, нарушений сна, депрессии, раздражительности, снижения работоспособности, либидо.

После первого курса лечения в основной группе у всех (100%) женщин отмечено купирование вышеуказанных нейровегетативных симптомов, в то время как в контрольной группе 16 (80%) пациенток отметили существенное снижение выраженности симптоматики, только у 4 (20%) симптомы полностью купировались. После двух курсов лечения нейровегетативные симптомы у пациенток основной группы отсутствовали. В контрольной группе полное купирование симптомов констатировали в 17 (85%) наблюдениях, сохранение слабовыраженных нейровегетативных нарушений — в 3 (15%).

При оценке динамики показателей гормонального статуса установлено, что в основной группе имело место статистически значимое ($p \leq 0,05$) относительно исходных значений снижение уровней ФСГ и ЛГ, а также увеличение концентрации эстрадиола, тогда как в контрольной группе снижение концентраций ФСГ, ЛГ и увеличение концентрации эстрадиола были статистически незначимыми. При отсутствии исходных межгрупповых различий по этим параметрам изменение в основной группе было существенно более выраженным, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$) (см. табл. 1).

Концентрация АМГ до лечения практически не различалась в сравниваемых группах ($p \geq 0,5$), после завершения курса терапии отмечено незначительное увеличение его концентрации в обеих группах, при этом также не было достоверных различий в концентрации АМГ между группами после лечения ($p \geq 0,5$). Однако представляет интерес следующее: беременность наступила у пациенток, получавших Пинеамин[®], при исходном уровне АМГ 0,94 и 0,49 нг/мл, а восстановление овуляторного цикла (визуализация желтого тела при УЗИ) наблюдалось у четырех пациенток с исходной концентрацией АМГ 0,76–0,90 нг/мл. У этих же пациенток после лечения отмечен рост уровня АМГ на 9,7–38,8%. При анализе индивидуальных изменений показателей АМГ у остальных 14 пациенток основной группы установлено, что в 11 случаях наблюдался рост его концентрации на 5–33,3%, в двух — уровень АМГ практически не изменился, а в одном — отмечено незначительное снижение его концентрации после курса лечения, что позволяет предположить наличие нескольких механизмов, влияющих на концентрацию АМГ в организме.

Увеличение концентрации эстрадиола в основной группе оказало положительное влияние на пролиферацию эндометрия: после лечения толщина эндометрия по данным УЗИ достоверно увеличилась у пациенток основной группы ($p \leq 0,05$) и практически не изменилась в контрольной группе ($p \geq 0,5$). Количество антральных фолликулов также значительно увеличилось у пациенток, получавших комбинированную терапию ($p \leq 0,05$), и практически не изменилось при использовании только препарата МГТ (см. табл. 2).

У четырех пациенток основной группы во втором цикле терапии отмечено формирование желтого тела, а еще в двух случаях наступила естественная запланированная беременность, т. е. восстановление двухфазного менструального цикла имело место в 30% наблюдений. При использовании монотерапии препаратом МГТ ни в одном случае желтое тело не обнаружено.

В ходе исследования, а также после его завершения не зарегистрировано НЯ или осложнений. Все пациентки оценили переносимость Пинеамина как отличную.

² Листок-вкладыш — информация для пациента. Пинеамин[®], 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=82e79524-baa5-4e12-8c00-2d50ddf4c259 (дата обращения: 29.02.2024).

Таблица 1. Динамика показателей гормонального профиля у пациенток групп наблюдения**Table 1.** Changes in hormonal profile indicators in female patients of the study groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
ФСГ, ЕД/л / FSH, IU/L		
до лечения / before treatment	26,55±5,12	27,19±5,23
после лечения / after treatment	12,23±4,74* (n=18)**	18,68±5,11
ЛГ, ЕД/л / LH, IU/L		
до лечения / before treatment	12,49±2,01	13,54±2,17
после лечения / after treatment	7,34±1,22* (n=18)**	10,17±1,75
АМГ, нг/мл / AMH, ng/ml		
до лечения / before treatment	0,78±0,21	0,72±0,23
после лечения / after treatment	0,91±0,23	0,76±0,22
Эстрадиол, пкмоль/л / Estradiol, pmol/L		
до лечения / before treatment	11,42±2,83	10,94±3,11
после лечения / after treatment	25,77±4,54* (n=18)	16,08±4,92

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p \leq 0,05$ при сравнении результатов в группе до и после лечения; ** — не включены результаты исследования двух пациенток основной группы с наступившей беременностью.

Note. FSH — follicle-stimulating hormone, LH — luteinizing hormone, AMH — anti-mullerian hormone.

Here and in the Table 2: * — $p < 0.05$ when comparing the results in the group before and after treatment; ** — the study results of two female patients with pregnancy of the main group are not included.

Таблица 2. Динамика толщины эндометрия, количества и размеров антральных фолликулов у пациенток исследуемых групп**Table 2.** Changes of endometrial thickness, antral follicle count in female patients of the study groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
Толщина эндометрия, мм / Endometrial thickness, mm		
до лечения / before treatment	4,1±1,3	4,3±1,2
после лечения / after treatment	9,1±1,7* (n=18)**	5,8±1,2
Количество антральных фолликулов / Antral follicle count		
до лечения / before treatment	3,4±0,4	3,6±0,2
после лечения / after treatment	6,7±0,5* (n=18)**	3,7±0,3

При объективном и лабораторном контроле не было выявлено патологических отклонений исследуемых параметров.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время причины идиопатической ПНЯ остаются недостаточно изученными, что делает крайне сложной разработку патогенетических подходов к терапии данного состояния. Одним из возможных звеньев патогенеза может быть окислительный стресс и его повреждающее действие на клетки гранулы яичника, что ведет к преждевременной гибели фолликулов. Эндогенный мелатонин может снижать степень выраженности окислительного стресса путем регулирования баланса окислителей и антиоксидантов, кроме того, он может принимать непосредственное участие в фолликулогенезе путем воздействия на сигнальный путь Hippo [11, 12]. Препарат Пинеамин® представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота, и относится к классу нейропептидных блокаторов вазомоторных триггеров [13]. Один из механизмов действия препарата заключается в возможности увеличения функциональной активности пинеалоцитов и, как следствие, увеличения продукции и экскреции эндогенного мелатонина, что в свою очередь приводит к увеличению синтеза гонадотропинибирующего гормона, сни-

жающего активность KNDy-, NK3 и KISS-нейронов [11, 14, 15]. Результаты нашего исследования показали эффективность данного препарата в коррекции функции яичников: выявлено достоверное снижение продукции ФСГ, ЛГ; увеличение количества антральных фолликулов, концентрации эстрогенов; активация роста эндометрия; достигнуто восстановление двухфазного менструального цикла: в двух случаях наступила беременность при безуспешном предшествующем лечении бесплодия, еще у четырех пациенток визуализировалось желтое тело. Достигнут 100% клинический эффект в лечении нейровегетативных симптомов. Полученные результаты согласуются с данными других исследований эффективности данного препарата как в лечении ПНЯ, так и в коррекции нейровегетативных симптомов [6, 16, 17]. В нашем исследовании препарат применялся в первой фазе искусственно созданного цикла, однако сравнение результатов различных исследований позволяет предположить, что действие препарата эффективно проявляется при его введении как в первой, так и во второй фазе искусственно созданного цикла [6, 16].

В проведенном клиническом исследовании не выявлено существенного увеличения уровня АМГ в основной группе, однако разнородность изменения его концентрации после курса лечения от снижения на 3,5% до роста на 33,3% свидетельствует, с одной стороны, об эффективности Пинеамина в ряде случаев, а с другой — о возможности существо-

вания различных патогенетических механизмов, ведущих к снижению продукции эндогенного мелатонина или нарушению его активности, метаболизма и, как следствие, отсутствию эффекта от применения препарата. Известно, что АМГ вырабатывается клетками гранулезы преантральных и антральных фолликулов и играет важную роль в фолликулогенезе, участвуя в инициации роста фолликулов и регулируя порог чувствительности к ФСГ [18]. Установлено, что на концентрацию АМГ могут оказывать влияние многие факторы: выявлена прямая зависимость между уровнем АМГ в сыворотке крови и концентрацией 25-гидроксивитамина D [18]. Установлена связь между степенью выраженности дисменореи, регулярностью менструального цикла и концентрацией АМГ [18, 19], уровень АМГ часто повышен у женщин с синдромом поликистозных яичников [20]. При эндометриозе его уровень также может быть изменен [21]. Имеются данные о возможных вариациях концентрации АМГ в разные дни менструального цикла [22]. Поэтому нельзя исключить положительного влияния Пинеамина на продукцию АМГ — необходимо проведение дальнейших исследований по влиянию данного препарата на концентрацию АМГ у различных групп пациенток.

Доказана эффективность Пинеамина в коррекции нейровегетативных менопаузальных симптомов [6, 17]. Проведенное исследование подтвердило его клиническую эффективность в купировании нейровегетативных симптомов гипоестрогении у пациенток репродуктивного возраста с ПНЯ: во-первых, субъективной оценкой пациенток, во-вторых, достоверным увеличением концентрации эстрогенов по сравнению с контрольной группой. В исследование были включены женщины 30–45 лет, т. е. среднего и позднего репродуктивного возраста. Положительная динамика показателей у пациенток основной группы связана с воздействием Пинеамина на функцию эндокринных желез и активацией выработки собственных гормонов. Отсутствие положительной динамики в восстановлении гормонального баланса у пациенток контрольной группы можно объяснить замещающим (т. е. симптоматическим) действием препарата, компенсирующим дефицит гормонов в организме без активирующего действия на продукцию собственных гормонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования доказывают, что использование препарата полипептидов эпифиза рогатого скота (Пинеамин®) внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с 5-го по 14-й день менструального цикла в сочетании с эстроген-гестагенным препаратом в непрерывном циклическом режиме в течение двух менструальных циклов у пациенток с ановуляторной формой бесплодия оказывает выраженный терапевтический эффект, заключающийся в купировании нейровегетативных симптомов, снижении концентраций ФСГ и ЛГ, активации фолликулогенеза (увеличение количества антральных фолликулов), следствием чего стали увеличение концентрации эстрадиола и активация пролиферативной фазы в эндометрии. У шести пациенток восстановился овуляторный цикл: в двух случаях наступила беременность, а еще в четырех — при УЗИ обнаруживалось желтое тело. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата Пинеамин® в лечении пациенток с ПНЯ и ановуляторной формой бесплодия и позволяют рекомендовать разработанную схему лечения к практическому применению. ▲

Литература / References

1. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении больных с синдромом преждевременного истощения яичников. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2015;3:126–136.
2. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S. Modern technologies in treatment of patients with premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2015;3:126–136 (in Russ.).
3. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ*. 2017;2:105–108.
4. Prilepskaya V.N. Climacteric syndrome: novel modalities for menopausal therapy. *RMJ*. 2017;2:105–108 (in Russ.).
5. Badawy A., Goda H., Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod BioMed Online*. 2007;15(2):215–219.
6. Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2015;7:26–32.
7. Pozdnyakova A.A., Zhakhur N.A., Ganichkina M.B., Marchenko L.A. Novelty in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;7:26–32 (in Russ.).
8. Борис Е.Н., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Сербенюк А.В. Современный подход в лечении преждевременного истощения яичников. *Здоровье женщины*. 2012;4(70):125–131.
9. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(5):61–67. DOI: 10.17116/2313-7347/rosakush.20191905161.
10. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Therapeutic possibilities in the correction of vegetative disorders and anovulation in case of premature ovarian insufficiency. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(5):61–67 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191905161.
11. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–776. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
12. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A.M. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50. DOI: 10.1530/EJE-18-0602.
13. Ruan J., Scaly J., Carriery I. et al. Impact of premature menopause on cognitive function of later life. *BJOG*. 2014;121:1729–1739. DOI: 10.1111/1471-0528.12828.
14. Georgakis M.K., Kalogirou E.I., Diamantaras A.A. et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:224–243. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.003.
15. Qi M.K., Sun T.C., Yang L.Y. et al. Therapeutic effect of melatonin in premature ovarian insufficiency: Hippo pathway is involved. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:3425877. DOI: 10.1155/2022/3425877.
16. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: Патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. DOI: 10.17116/rosakush.20222206148.
17. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):48–53 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20222206148.
18. Гинекология: Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.Н., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
19. Gynecology: National leadership. Savelyeva G.N., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
20. Moore A.M., Coolen L.M., Porter D.T. et al. KNDy cells revisited. *Endocrinology*. 2018;159(9):3219–3224. DOI: 10.1210/en.2018-00389.
21. Tsutsui K., Ubuka T. How to contribute to the progress in neuroendocrinology: Discovery of GnIH and progress of GnIH research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;12(9):662. DOI: 10.3389/fendo.2018.00662.
22. Бурова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(1):10–15. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-10-15.
23. Burova N.A., Selezneva T.A., Abolonina O.V. Novel treatment approach to the premature ovarian failure in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):10–15 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-10-15.

17. Юренина С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Т.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):86–94. DOI: 10.17116/rosakush.20202002186. Yureneva S.V., Ivanets T.Yu., Ermakova T.I., Averkova V.G. The results of an open-label comparative randomized controlled clinical trial of the use of combined treatment including Pineamin in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):86–94 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202002186.
18. Сокоян Н.С., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В. Роль антимюллерова гормона в репродуктивной системе женщин. *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):37–42. DOI: 10.17116/repro201723137-42.
- Soghoian N.S., Kozachenko I.Ph., Adamyan L.V. The role of AMH in the reproductive system of women (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):37–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201723137-42.
19. Dennis N.A., Houghton L.A., Jouns G.T. et al. The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D in men and women, but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2450–2455. DOI: 10.1210/jc.2012-1213.
20. Homburg R., Ray A., Bhide P. et al. The relationship of anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1077–1083. DOI: 10.1093/humrep/det015.
21. Молотков А.С., Ярмолинская Н.И. Значение антимюллерова гормона при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(2):182–188. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164. Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I. A role of anti-Mullerian hormone in external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):182–188 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164.
22. Hadlow N., Longhurst K., McClement A. et al. Variation of anti-Mullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertile Steril*. 2013;99(6):1791–1797. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.132.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Харди́ков Александр Владимирович — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7394-4622.

Нетьяга Ольга Александровна — врач акушер-гинеколог ООО «Медассист-К»; 305000, Россия, г. Курск, ул. Димитрова, д. 16; ORCID iD 0009-0001-6232-2887.

Контактная информация: Харди́ков Александр Владимирович, e-mail: area313@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.01.2024.

Поступила после рецензирования 15.02.2024.

Принята в печать 14.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander V. Khardikov — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University; 3, K. Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7394-4622.

Olga A. Netyaga — obstetrician-gynecologist, "Medassist-K" LLC; 16, Dimitrov str., Kursk, 305000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-6232-2887.

Contact information: Alexander V. Khardikov, e-mail: area313@mail.ru.

There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

Received 23.01.2024.

Revised 15.02.2024.

Accepted 14.03.2024.

ПИНЕАМИН®

ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
С PPG¹ КЛАСС-ЭФФЕКТОМ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ
ПРЯВЛЕНИЙ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНА

Рег. номер: ЛП-№(001864)-(P)-RU



На рисунке изображен препарат ПИНЕАМИН®

- ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ²
- ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ²
- ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА³
- КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата ПИНЕАМИН®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ПИНЕАМИН®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-№(001864)-(P)-RU

Торговое наименование: ПИНЕАМИН®. Группировочное название: полипептиды эпифиза (шишковидной железы) крупного рогатого скота. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство. Фармакодинамика: препарат оптимизирует эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. При исследовании препарата в популяции женщин в периоде постменопаузы было установлено достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет позитивного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Показания к применению: нейровегетативные расстройства при климактерическом синдроме у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или отказе от ее проведения. Противопоказания: повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, метроррагия (кровянистые выделения из половых путей неясного генеза). Предраковые и злокачественные заболевания, в том числе эстрогензависимые опухоли органов репродуктивной системы и молочной железы. С осторожностью: препарат не оказывает влияния на концентрацию половых гормонов в плазме крови. Однако рекомендуется с осторожностью применять его при лейомиоме матки и эндометриозе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: препарат не предназначен для применения при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1–2 мл 0,5 %-го раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9%-го раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3–6 месяцев. Побочное действие. Редко: инфильтрат в месте внутримышечного введения препарата. Нечасто: кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола в крови. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата. Передозировка: случаи передозировки не выявлены. Возможными симптомами передозировки препарата являются кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола в крови. В этих случаях необходимы отмена препарата, проведение симптоматической терапии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами в настоящее время не выявлено. Несовместимость: раствор препарата ПИНЕАМИН® не рекомендуется смешивать с другими растворами. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- PPG: Polypeptides of Pineal Gland — полипептиды эпифиза (пинеальной железы).
- Прилесаева В.Н., Богатова И.К., Радзинский В. Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология*. 2016. № 1. С. 7–12. 3. РКИ № 2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер: ЛП-№(001864)-(P)-RU. 5. Юренина С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин®, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(2): 86–94. 6. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., Петросян А.С. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):91–101.



ГЕРОФАРМ



geropharm.com

Россия, 197046, г. Санкт-Петербург, ул. Чапаева 15, корп. 2Б, 6/4 (Сенатор, 9 этаж)
Телефон: +7 (812) 703-79-75 (многоканальный), Факс: +7 (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: +7-800-333-43-76 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru