



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62285 (13) A

(51) 7 A61K38/00, A61K35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРУБНО-ПЕРІТОНЕАЛЬНОГО БЕЗПЛІДДЯ У ШЛЮБІ У СПОЛУЧЕННІ З ГЕРПЕСОМ

1

2

(21) 2003021612

(22) 24 02 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Ісаєв Герман Володимирович, Гюльмамедова  
Ірина Дмитрівна, Яковець Ганна Михайлівна,  
Гюльмамедов Валентин Артурович

(73) Ісаєв Герман Володимирович

(57) Спосіб лікування трубно-перитонеального  
безпліддя у шлюбі у сполученні з герпесом, який  
відрізняється тим, що після обстеження подруж-  
жя та проведення підготовчого етапу з 18-22 дня  
менструального циклу жінки, що передують екстра-корпоральному заплідненню (ЕКЗ), подружжю  
вводять перорально протекфлазид по 3 рази щод-  
ня 28 днів, з 1-го по 7-й день - по 5 крапель, з 8-го  
по 21-й день - по 10 крапель, з 22 по 28 день - по 8  
крапель, і паралельно жінці вагінально вводять  
тампон з 10 % розчином протекфлазиду безпосе-  
редньо до дня, що передують процедурі переносу  
ембріонів у порожнину матки, та водночас прово-  
дять стимуляцію полювання з введенням  
агоністів гонадотропін-релізінг-гормону за довгим  
або коротким протоколом, у залежності від гормо-  
нального профілю пацієнтки з наступним виконан-  
ням процедури ЕКЗ

Спосіб, що пропонується, відноситься до об-  
ласті медицини, а саме до акушерства та  
гinekології та може бути використаний у програмі  
допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для  
створення оптимальних умов запліднення та на-  
стання вапності при наявності герпетичної  
інфекції, що виявляється клінічно

Однією з найбільш частих форм безплідного  
шлюбу є трубно-перитонеальне безпліддя (ТПБ) —  
оклюзія різних відділів маточних труб та спайковий  
процес у малому тазі, що за даними різних авторів  
складає 55-85%. Тому проблема ефективності  
діагностики та лікування ТПБ є однією з приори-  
тетних напрямків у сучасній гinekології. При цьому  
даний варіант безпліддя найчастіше усклад-  
нюється герпетичною інфекцією

Серед клінічних проявів герпетичної інфекції  
найбільш небезпечним є генітальний герпес, що  
дає велику кількість рецидивів, перебіг яких харак-  
теризується надзвичайною болісністю та різнома-  
нітними ускладненнями. Одним з негативних на-  
слідків активації герпетичної інфекції є ризик  
народження неповноцінної дитини або випадки  
раптової дитячої смерті

Тому особливого значення набуває проблема  
лікування цього захворювання або його наслідків  
при безплідному шлюбі та бажанні мати дитину  
при підготовці та виконанні процедури екстракор-  
порального запліднення (ЕКЗ)

Існує відомий спосіб лікування безплідного  
шлюбу у сполученні з герпесом [1 Лобановский

Г И, Лозинский В П, Токолова С С. Антивирусные  
вещества — Минск, 1984 — С 319-341] шляхом  
обстеження шлюбної пари з наступним виконан-  
ням підготовчого етапу та через 2 місяці прове-  
дінням процедури ЕКЗ. При цьому на  
підготовчому етапі здійснюють етіопатогенетичне  
лікування герпесу бонафтоном та розчином  
амінокапронової кислоти

Недоліком відомого способу є те, що бонаф-  
тон, який володіє віруліцидною дією, не має вибо-  
рчої інгібувальної активності на вірусну ДНК в ура-  
жених клітинах. Амінокапронова кислота належить  
до хімічних речовин, що може викликати алергічні  
реакції, крім того, вона не має імуномодулюючої та  
іпосенсибілізуючої дії, які є бажаними при герпес-  
вірусній інфекції

Найбільш близьким за суттєвістю до способу,  
що заявляється, є спосіб лікування трубно-  
перитонеального безпліддя у шлюбі у сполученні з  
герпесом [2 Основы репродуктивной медицины.  
Практическое пособие — Под ред. проф. В.К.  
Чайки — Донецк: ООО «Альматео», 2001 — С.  
327-332], який включає обстеження подружжя з  
наступним проведенням підготовчого етапу та че-  
рез 2 місяці на 18-22 день менструального циклу  
жінки виконання процедури екстракорпорального  
запліднення із стимуляцією полювання. При цьо-  
му проведення підготовчого етапу включає ком-  
плексну медикаментозну терапію, у тому числі й  
лікування герпесу ацикловіром, який наносять до-  
сить часто 5 разів на день через 4 години протя-

(13) A

(11) 62285

(19) UA

гом 5-10 днів, тобто призначається велика кількість препарату на курс лікування.

Недопомогою відомого способу є те, що застосування порівняно великої кількості медикаментозних препаратів під час готування до ЕКЗ не завжди є досить ефективним, а іноді може призвести до ще більших нейрогуморальних, коагуляційних та імунних порушень, що має велике значення для подальшої вагітності. Ацикловір є синтетичним препаратом-метаболітом і діє вибірково на синтез вірусної ДНК, взаємодіє з вірусними ферментами, сприяє перериванню реплікації вірусу, тим самим знижуючи вірогідність шкідливої дисемінації та висцеральних ускладнень. Недоліком цих препаратів є те, що їх треба наносити досить часто, тобто є необхідною велика кількість препарату на курс лікування, значна тривалість лікування, а звідси й велика вартість.

Недоліком цього препарату є те, що значна тривалість терапії часто є причиною алергічних та побічних ускладнень, призводить до непередбачених і різноспрямованих змін, найчастіше до гіперактивації системи імунітету. Все це значно знижує ефективність лікування.

В основу винаходу поставлена задача створення способу лікування трубно-перитонеального безпліддя у шлюбі у сполученні з герпесом шляхом перорального введення протекфлазиду подружній парі після обстеження та проведення підготовчого етапу з 18-22 дня менструального циклу жінки, що передуює ЕКЗ, і паралельного вагінального введення жінці тампону з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передуює процедурі переносу ембріонів у порожнину матки, та одночасного здійснення стимуляції поліовуляції з введенням агоністів гонадотропін-релізінг-гормону за довгим або коротким протоколом у залежності від гормонального профілю пацієнтки з наступним виконанням процедури ЕКЗ, що надає можливості максимально забезпечити стабільність гомеостазу організму у процесі стимуляції поліовуляції завдяки блокуванню вірусу специфічних ферментів без зрушень у нейроімунноендокринній системі майбутньої вагітної жінки та зберегти антигерпетичну активність.

Сутність способу полягає в тому, що після обстеження подружжя проводять підготовчий етап та через 2 місяці з 18-22 дня менструального циклу жінки, що передуює ЕКЗ, подружжю вводять перорально протекфлазид за схемою: по 3 рази щодня 28 днів з 1-го по 7-й дні — по 5 крапель, з 8-го по 21-й дні — по 10 крапель, з 22 по 28 дні — по 8 крапель і паралельно жінці вагінально вводять тампон з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передуює процедурі переносу ембріонів у порожнину матки, та водночас проводять стимуляцію поліовуляції з введенням агоністів гонадотропін-релізінг-гормону за довгим або коротким протоколом у залежності від гормонального профілю пацієнтки з наступним виконанням процедури ЕКЗ.

Препарат "Протекфлазид" створений на основі рослинної сировини - диких злакових. Основними біологічно активними речовинами протекфлазиду являються флавоноїди. При пероральному прийомі протекфлазиду відбувається всмоктування та розподіл препарату по органах і тканинах, препарат проникає тільки у інфіковані вірусом клітини та блокує вірус специфічні ферменти. Протекфлазид

має антигерпетичну дію, при цьому зменшує дію токсичних речовин на організм в умовах проведення тривалої терапії, не викликає генних мутацій, а також сенсibilізації організму до алергенів, підвищує детоксикаційну функцію печінки й нирок, благотворно впливає на систему крові, нейроендокринну, імунну системи.

Новим у способі, що заявляється, є те, що після обстеження подружжя проводять підготовчий етап та через 2 місяці з 18-22 дня менструального циклу жінки, що передуює ЕКЗ, подружжю вводять перорально протекфлазид за схемою: по 3 рази щодня 28 днів з 1-го по 7-й дні — по 5 крапель, з 8-го по 21-й дні — по 10 крапель, з 22 по 28 дні — по 8 крапель і паралельно жінці вагінально вводять тампон з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передуює процедурі переносу ембріонів у порожнину матки, та водночас проводять стимуляцію поліовуляції з введенням агоністів гонадотропін-релізінг-гормону за довгим або коротким протоколом у залежності від гормонального профілю пацієнтки з наступним виконанням процедури ЕКЗ.

Реалізують спосіб наступним чином. Подружжю пару, безплідну у шлюбі, обстежують, проводять гістеросальпінгографію (ГСГ), лапароскопію, базуючись на даних анамнезу та гінекологічного обстеження. Аналіз гістеросальпінгограм дозволяє оцінити прохідність маткових труб, лапароскопія виявляє ознаки запальних процесів, спайкові процеси та ін. Водночас при лапароскопії беруть матеріал для бактеріологічних досліджень з наступною ідентифікацією збудника інфекції.

Обстеження шлюбної пари передбачає огляд терапевта та, при необхідності, консультації інших спеціалістів, лабораторне обстеження: група крові, резус-фактор, аналіз на присутність антитіл до вірусів, у тому числі й маркерів до вірусу герпесу, бактеріоскопічне дослідження мазків та ін. Обов'язковою є консультація клінічного імунолога.

Далі проводять тести функціональної діагностики (ТФД) щодо визначення характеру менструального циклу та гормонального фону жінки,

ультразвукове обстеження органів малого таза. Проводять двократне дослідження сперми чоловіка й донора, визначають антиспермальні антитіла — за показаннями. Визначають концентрації статевих гормонів у сироватці крові.

У відповідності з результатами визначають діагноз та проводять підготовчий етап, який передбачає лікування основного захворювання.

До етапу лікування основного захворювання при виявленому герпесі відноситься лікування герпетичної інфекції ацикловіром. При наявності спайкового процесу виконують оперативну лапароскопію, адгезіолізис, хромосальпінгоскопію. При необхідності проводять корекцію гормонального профілю.

Далі з 18-22 дня менструального циклу жінки, що передуює ЕКЗ, подружжю вводять перорально протекфлазид за схемою: по 3 рази щодня 28 днів з 1-го по 7-й дні — по 5 крапель, з 8-го по 21-й дні — по 10 крапель, з 22 по 28 дні — по 8 крапель і паралельно жінці вагінально вводять тампон з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передуює процедурі переносу ембріонів у порожнину матки та проводять стимуляцію поліовуляції з введенням агоністів гонадотропін-релізінг-гормону,

наприклад, супрефакту за довгим протоколом, далі — пергонулу. Після цього виконують безпосередньо процедуру ЕКЗ, а саме пункцію фолікулів, яєчників, цистоцеле з подальшим цитологічним дослідженням. Після цього здійснюють забір сперми, аспирацію ооцитів, запліднення та перенос ембріонів (спеціальним катетером) у порожнину матки з підтримкою лютеїнової фази прегнілом у дозі 5000 ОД на день переносу ембріонів, а далі на 3, 6, 10 дні після переносу — у дозі 1500-3000 ОД.

Використання способу, що заявляється, надає можливості щодо підвищення ефективності лікування у програмі репродуктивних технологій за рахунок застосування адаптогену широкого спектру дії протекфлазиду, який має протівірусну, зокрема антигерпетичну активність при відсутності ініціації генних мутацій та негативного впливу на нейроендокринну та імунну системи. Окрім того, протекфлазид зменшує дію токсичних речовин на організм. Проведені дослідження показали, що препарат протекфлазид є високоефективним при лікуванні первинної герпетичної інфекції та її рецидивів. Препарат не викликає ускладнень та добре переноситься при лікуванні шлюбних пар у безплідному шлюбі.

Клінічний випадок 1

Шлюбна пара К. Проведено детальне обстеження.

Клінічний діагноз: Первинне безпліддя (6 років).

Дружина: Аномалія розвитку статевих органів, гіпоплазія правих придатків матки, серозоцеле. Спайковий процес у малому тазі. Носійство герпетичної інфекції.

Проведено оперативну лапароскопію, адгезіолізис, хромосальпінгоскопію, біопсію лівого яєчника, розкриття серозоцеле. Відновлено прохідність лівої маткової труби.

Проведено лікування герпетичної інфекції ацикловіром на підготовчому етапі.

Далі через 2 місяці з 18-22 дня менструального циклу жінки (з 14 05 2002 до 14 06 2002), що передувє ЕКЗ, подружжю вводили перорально протекфлазид за схемою: по 3 рази щодня 28 днів з 1-го по 7-й дні — по 5 крапель, з 8-го по 21-й дні — по 10 крапель, з 22 по 28 дні — по 8 крапель і паралельно дружині вагінально вводили тампон з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передувє процедурі переносу ембріонів у порожнину матки, та водночас проводили стимуляцію полювуляції з введенням агоністів з 14 05 2002 супрефакту за довгим протоколом, а з 30 05 2002 — пергонулу.

26 06 2002 констатовано вагітність.

Клінічний випадок 2

Шлюбна пара С. Проведено детальне обстеження.

Клінічний діагноз: Первинне безпліддя (12 років).

Дружина: Хронічний двосторонній сальпінгофорит. Спайковий процес у малому тазі. Герпетична інфекція, (загострення до 7 разів на рік).

Проведено протизапальне лікування, оперативну лапароскопію, адгезіолізис, хромосальпінгоскопію.

Проведено лікування герпетичної інфекції ацикловіром на підготовчому етапі.

Далі через 2 місяці з 18-22 дня менструального циклу жінки (з 5 03 2002 до 5 04 2002), що передувє ЕКЗ, подружжю вводили перорально протекфлазид за схемою: по 3 рази щодня 28 днів з 1-го по 7-й дні — по 5 крапель, з 8-го по 21-й дні — по 10 крапель, з 22 по 28 дні — по 8 крапель і паралельно дружині вагінально вводили тампон з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передувє процедурі переносу ембріонів у порожнину матки, та водночас проводили стимуляцію полювуляції з введенням агоністів з 5 03 2002 супрефакту за довгим протоколом, а з 21 03 2002 — пергонулу.

19 04 2002 констатовано вагітність.

Клінічний випадок 3

Шлюбна пара В. Проведено повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження.

Клінічний діагноз: Первинне безпліддя (8 років).

Дружина: Хронічний двосторонній сальпінгіт. Порушення менструального циклу: олігоменорея.

Гіперпролактинемія, гіперандрогенія. Хронічна герпетична інфекція (загострення до 10 разів на рік).

Проведено комплексне протизапальне лікування, пертубацію, корекцію гормонального профілю, лікування герпетичної інфекції ацикловіром на підготовчому етапі.

Далі через 2 місяці з 18-22 дня менструального циклу жінки (з 16 04 2002 до 16 05 2002), що передувє ЕКЗ, подружжю вводили перорально протекфлазид за схемою: по 3 рази щодня 28 днів з 1-го по 7-й дні — по 5 крапель, з 8-го по 21-й дні — по 10 крапель, з 22 по 28 дні — по 8 крапель і паралельно дружині вагінально вводили тампон з 10% розчином протекфлазиду упритул до дня, що передувє процедурі переносу ембріонів у порожнину матки, та водночас проводили стимуляцію полювуляції з введенням агоністів з 16 04 2002 супрефакту за довгим протоколом, а з 2 05 2002 — пергонулу.

23 05 2002 констатовано вагітність.

Використана література

1. Лобановский Г. И., Лозинский В. П., Токолова С. С. Антивирусные вещества — Минск, 1984 — С. 319-341.

2. Основы репродуктивной медицины. Практическое пособие — Под ред. проф. В. К. Чайки — Донецк: ООО «Альматео», — 2001 — С. 327-332.