



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16086 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 17/42МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ВИЛІКУВАННЯМ БЕЗПЛІДДЯ В АНАМНЕЗІ

1

(21) u200601829

(22) 20.02.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Чайка Володимир Кирилович, Дьоміна Тетяна Миколаївна, Говоруха Ірина Тихонівна, Чермних Світлана Володимирівна, Бабиц Тетяна Юріївна
(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних жінок з вилікуванням безпліддям в анам-

2

незі шляхом прийому препаратів "Утрожестан", "Актовегін", комплексу вітамінів та мікроелементів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають озонотерапію шляхом внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію з концентрацією озону 40-80мкг/л щоденно по 200-400мл двома курсами в строках 4-8 тижнів та 22-25 тижнів гестації, виконуючи на курс 5-8 сеансів введення.

Корисна модель належить до медицини, точніше до акушерства, і може бути використана для лікування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, що мають в анамнезі вилікуване безпліддя.

Як проблема репродуктивної медицини безпліддя має також і соціальне значення в зв'язку з падінням народжуваності в Україні та зниженням показників відтворення населення. Відомо, що не кожна вагітність, яка настала після вилікуваного безпліддя, закінчується народженням живої дитини. Окрім того, дана категорія жінок складає групу високого ризику щодо розвитку різноманітної акушерської та перинатальної патології, що пов'язано з несприятливим передгравідарним фоном, обтяженим акушерським, гінекологічним та соматичним анамнезом. Часто супутником вагітності, що настала після вилікуваного безпліддя, є плацентарна недостатність (ПН). Частота виникнення цієї патології у вагітних жінок з вилікуванням безпліддям в анамнезі складає від 40 до 72% [В.Є. Дашкевич, С.М. Янута, Т.В. Коломійченко, М.П. Дзуліт. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // Мистецтво лікування. - 2004. - Т.10, №4. - С.22-5]. Значимість проблеми обумовлена зростанням ускладнень гестаційного процесу, що призводять до розвитку ПН, підвищення показників перинатальної захворюваності та смертності.

Відомий обраний за прототип спосіб лікування ПН у вагітних жінок, що мають в анамнезі вилікуване безпліддя [Бойчук А.В., Хлібовська О.І. та ін. Діагностика і корекція порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних після лікування неплідності // Вісник наукових досліджень. - 2005. - №2. -

С.74-5], який включає призначення препаратів „Утрожестан” в добовій дозі 200мг, „Актовегін” - 5 внутрішньовенних ін'єкцій на курс, комплексу вітамінів „Прегнавіт” та вітамін Е в добовій дозі 100мг, „Магне В6”. Лікування за відомим способом знижує частоту розвитку ПН на 20,6%.

Недоліком відомого способу-прототипу є низька ефективність лікування ПН у вагітних жінок, що мають в анамнезі вилікуване безпліддя.

Причиною недоліків лікування ПН за відомим способом-прототипом є недостатня стимуляція гормонпродукуючої функції ФПК, реологічної та кисневотransпортної функцій крові, активності імункомпетентних клітин, ферментних систем антиоксидантного захисту організму вагітної.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування ПН у вагітних жінок, що мають в анамнезі вилікуване безпліддя, шляхом застосування додаткового лікувального заходу посилити стимуляцію гормонпродукуючої функції ФПК, реологічної та кисневотransпортної функцій крові, активності імункомпетентних клітин, ферментних систем антиоксидантного захисту організму вагітної. При цьому ефективність заявленого способу зростає порівняно з відомим в 2,4 рази (49,4% і 20,6% відповідно).

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб лікування ПН у вагітних жінок, що мають в анамнезі вилікуване безпліддя шляхом прийому препаратів „Утрожестан”, „Актовегін”, комплексу вітамінів та мікроелементів.

Новим у заявленому способі є те, що додатково призначають озонотерапію шляхом внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію з концент-

(19) UA (11) 16086 (13) U

рацією озону 40-80мкг/л щоденно по 200-400мл двома курсами в строках 4-8 тижнів та 22-25 тижнів гестації, виконуючи на курс 5-8 сеансів введення.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі й технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

ПН - синдром, зумовлений морфофункціональними змінами, результатами складної реакції плода і плаценти на різні патологічні зміни організму матері. Одним з найважливіших пускових механізмів розвитку ПН є дифузно-перфузійна недостатність матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу. При цьому спостерігаються порушення транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної та антиоксидантної функцій плаценти, що і призводить до патології плода та новонародженого. ПН супроводжує всі ускладнення вагітності, які призводять до загибелі плода.

Розрізняють первинну і вторинну ПН. Первинна ПН виникає в період раннього ембріогенезу і плацентації під впливом різноманітних факторів (генетичних, інфекційних, хімічних тощо), які в залежності від біологічної специфіки можуть впливати на статеві клітини батьків, розвиток зародка, формування трофобласта і плаценти. Такий же вплив на розвиток ПН у вагітної мають наслідки консервативного та оперативного лікування у неї безпліддя до настання вагітності. Проблема лікування ПН у вагітних жінок з вилікуванням безпліддя в анамнезі являється значно ускладненою, оскільки етіопатогенетичні фактори, які спричиняють неплідність, а також комплексний вплив хіміко-фармацевтичних препаратів (у тому числі гормональних) не можуть суттєво вплинути на ФПК, перебіг вагітності та пологів. Відповідно до сучасних уявлень, фізіологічний перебіг вагітності і нормальний розвиток плода забезпечуються комплексом гормональних змін, що формуються під час вагітності в системі мати-плацента-плід. Окремі ланки цієї системи настільки тісно пов'язані між собою, що зміна стану однієї з них призводить до переорієнтування або ушкодження функції всього комплексу. Первинна ПН проявляється порушенням анатомічної будови плаценти та суттєвими змінами її функції. Вона нерідко поєднується з вродженими вадами розвитку плода, призводить до загибелі зародка. При прогресуванні вагітності первинна ПН призводить до затримки розвитку плода у тяжких формах у зв'язку зі значними змінами в плаценті. Вторинна ПН розвивається у другій половині вагітності, коли вже сформувалася плацента. Основою недостатності являється порушення матково-плацентарного кровообігу. Найчастішими причинами є захворювання, що призводять до змін органної і периферійної гемодинаміки (гестози, гіпертонічна хвороба, нейроциркуляторні астенії та інші екстрагенітальні захворювання). Негативні наслідки лікування безпліддя в анамнезі можуть розглядатись як приклад патології, що призводить до розвитку первинної і вторинної ПН. Враховуючи вищезгадане, комплексне лікування ПН у вагітних жінок з вилікуванням безпліддя в анамнезі за способом, що заявляється, проводять в I триместрі гестації в строках 4-

8 тижнів (первинна ПН), повторний курс лікування здійснюють в строках 22-26 тижнів гестації (вторинна ПН).

Розрізняють декілька механізмів патогенезу ПН:

- недостатня інвазія трофобласта в децидуальну оболонку і відсутність змін спіральних артерій;
- зменшення притоку крові в міжворсинчастий простір у результаті артеріальної гіпотензії у матері або спазму маткових судин при підвищенні артеріального тиску;
- утруднення венозного відтоку внаслідок тривалих маткових скорочень;
- порушення капілярного кровотоку в ворсинках хоріону;
- зміна реологічних і коагуляційних властивостей крові матері і плода;
- ендокринна дисфункція.

Згідно з відомим способом-прототипом лікування ПН у вагітних жінок з вилікуванням безпліддя в анамнезі включає призначення препаратів, які діють на периферичну і органну гемодинаміку з корекцією судинного тону („Актовегін“), поліпшують матково-плацентарний кровообіг („Магне В6“), впливають на метаболізм у фетоплацентарній системі („Прегнавіт“, вітамін Е), забезпечують секреторну трансформацію ендометрію, токолітичну дію, позитивну дію на масу тіла („Утрожестан“). Ефективність відомого способу складає 20,6%.

Медичний озон, застосовуваний згідно з заявленим способом, позитивно впливає на процеси перекисного окислення ліпідів та антиоксидантну систему організму. Патогенетичний ефект визначається високим окислювально-відновлювальним потенціалом озону, що обумовлює метаболічний механізм дії по відношенню до білково-ліпідних комплексів (БЛК) і мембрани клітин та призводить до підвищення парціального тиску кисню, перетворення та синтезу біологічно активних речовин, в тому числі простагландинів, біогенних амінів. Поліпшення кровообігу в системі мати-плацента-плід пояснюється стимулюючим впливом озонотерапії на гормонотрофну функцію плаценти, що підвищує активність ФПК. Озонотерапія, як відомо, стимулює не тільки гормонотрофну функцію ФПК, а і підсилює активність імунокомпетентних клітин, поліпшує реологію та кисневотранспортну функцію крові, підвищує артеріальну напругу кисню, активує ферментні системи антиоксидантного захисту організму [Русова М.Р. Применение озона в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. - 2003. - №4. - С.4-7]. Озонотерапія позитивно впливає на стан центральної гемодинаміки материнського організму, що, в свою чергу, призводить до поліпшення кровообігу в системі мати-плацента-плід. На фоні комплексного лікування ПН за способом, що заявляється, з застосуванням медичного озону відбувається поліпшення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, що проявляється зниженням судинної резистентності в маткових артеріях пуповини та сприяє збільшенню плацентарної перфузії. Значне зростання ефективності лікування ПН у вагітних жінок з вилікуванням безпліддя в анамнезі за спо-

собом, що заявляється, (49,4%) пояснюється саме комплексним впливом на ФПК медикаментозної та озонотерапії.

Ефективність способу комплексного лікування ПН у вагітних жінок з вилікуванням безпліддям в анамнезі, який заявляється, була підтверджена шляхом клінічних досліджень у центрі охорони материнства та дитинства при веденні у віці від 20 до 42 років в строках гестації 2-3 тижні, вагітність у яких наступила після лікування безпліддя (основна група). Контрольну групу склали 60 здорових вагітних. Основна група (146) жінок була розділена на дві підгрупи: I підгрупа - 63 вагітні жінки, що одержували терапію за відомим способом-прототипом; II підгрупа - 83 вагітні жінки, що одержували терапію за способом, який заявляється.

Проведено вивчення анамнезу, комплексне клініко-лабораторне і функціональне обстеження всіх піддослідних вагітних. Дослідження проводили до та після лікування. Стан ФПК оцінювали шляхом вивчення рівнів стероїдних гормонів крові: прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу, естрадіолу, кортизолу з використанням стандартних наборів фірми "Sea-Ire-Soring" (Франція). Облік результатів здійснювали за допомогою приладу "Multiscan Titertec". Ультразвукову біометрію плода та доплерометрію кровоносних судин матері і плода виконували з використанням ультразвукового сканера преміум-класу "Sonoline Elgra advanced" (Siemens, ФРН). Кардіомоніторний нагляд за станом плода здійснювали за допомогою кардіотокографа "FetaSafe 6" (Kranzbühler, ФРН).

Антиоксидантну активність крові оцінювали за активністю в крові каталази, супероксиддисмутази (СОД), загальної антиокислювальної активності плазми крові, рівнем α -токоферолу. Рівень α -токоферолу вивчали за методом Бієгу в модифікації Кисилевича Р.Ш. зі співавт., активність каталази вимірювали, вивчаючи за допомогою спектрофотометра властивість перекису водню утворювати з солями молібдена стійкий забарвлений комплекс.

Антиокислювальну активність крові визначали за методом, оснований на здатності плазми крові гальмувати накопичення БЛК-активних продуктів в суспензії жовткових ліпопротеїдів. Дослідження СОД проводили за методом Fridovich [В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. Биохимические анализы в клинике / Справочник. - М.: „МИА", 2001. - 303с.].

З анамнезу відомо, що настанню даної вагітності у жінок I і II підгруп передувало первинне безпліддя в 57 (39,04%) випадках, вторинне - в 89 (60,96%). Найчастіше формою безпліддя у досліджуваних жінок I і II підгруп було трубноперитонеальне - 49 (33,56%) випадків через хламідії (37,67%), мікоплазми (21,23%), віруси (22,60%). Безпліддя ендокринного генезу було у 42 (28,77%) жінок з причини недостатності лютеїнової фази, ановуляції, гіперандрогенії, гіперпролактинемії. Імунологічні фактори безпліддя були виявлені у 3 (2,05%) пацієнток, інші причини (аномалії внутрішніх статевих органів, генетичні фактори) - також у 3 (2,05%) жінок. Поєднані форми безпліддя спостерігались у 49 (33,56%) пацієнток,

Показники антиоксидантного захисту на фоні застосування терапії за відомим способом (I підгрупа) поліпшились незначно: активність каталази, СОД, рівень α -токоферолу підвищились на 5-10% ($p>0,05$), а антиокислювальна активність не змінилась ($p>0,05$).

Використання комплексної медикаментозної та озонотерапії за способом, що заявляється, дозволило підвищити СОД в 1,5 рази порівняно з даними, одержаними при дослідженні до початку лікування ($p<0,05$), підвищити рівень α -токоферолу та активність антиокислювальної активності на 15-20% порівняно з даними до лікування ($p>0,05$), активність каталази підвищилась на 5-7% ($p>0,05$).

Порівняно з лікуванням за відомим способом-прототипом комплексна медокаментозно-озонова терапія за способом, що заявляється, здійснила позитивний вплив на клінічний перебіг вагітності, що проявилось в поліпшенні загального стану пацієнток, швидкому купіруванні симптомів раннього блювання вагітних, зменшенні больового синдрому, нормалізації тонусу міометрію, зменшенні кількості лікарських препаратів, підвищенні загальної реактивності організму.

Аналіз подальшого перебігу вагітності показав, що загроза її переривання у обстежених пацієнток на 32% частіше відзначалась в I підгрупі, ніж в II, і спостерігалась у 47 (74,60%) та 35 (42,17%) відповідно ($p<0,05$). Порушення матоково-плацентарного кровотоку виявили за допомогою доплерометрії в I підгрупі в 2,5 рази частіше, ніж в II підгрупі, де використовувалась комплексна терапія ($p<0,05$). Затримку розвитку плода було відзначено у 2 (3,17%) жінок I підгрупи, тоді як в II підгрупі був єдиний (1,20%) випадок ($p>0,05$).

Застосування комплексної терапії з включенням озону дозволило не тільки зменшити кількість випадків порушень в системі мати-плацента-плід, а й знизити кількість інших ускладнень в перебігу вагітності: анемії - на 25% ($p<0,05$), передчасних пологів - на 18% ($p<0,05$), загострення хронічних вогнищ інфекції - на 48% ($p<0,05$). Порівняльний аналіз пологів в I та II підгрупах показав, що пологи встрок відбулись відповідно у 45 (71,43%) і 70 (84,34%) пацієнток.

Таким чином, одержані результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що використання комплексної медикаментозної та озонотерапії у пацієнток з вилікуванням безпліддям в анамнезі призводить до поліпшення функціонального стану ФПК, знижує частоту ускладнень під час вагітності і в пологах. ПН діагностували у 50 (79,4%) жінок I підгрупи, щодо яких застосовували терапію за відомим способом-прототипом, і у 42 (50,6%) жінок II підгрупи, щодо яких застосовували комплексне лікування за способом, що заявляється, ($p<0,05$). Тобто, ефективність відомого та заявленого способів лікування ПН складає відповідно 20,6% та 49,4%.

Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних жінок з вилікуванням безпліддям в анамнезі, що заявляється, реалізують таким чином.

Вагітній з вилікуванням безпліддям в анамнезі в строку 4-8 тижнів гестації призначають комплексне

лікування, що включає прийом препаратів „Утрожестан” в добовій дозі 200мг, „Актовегін” - 5 внутрішньовенних ін'єкцій на курс, комплекс вітамінів („Прегнавіт”, „Вітрум” для вагітних, вітамін Е) в добовій дозі 100мг, мікроелементів („Магне В6”, „Кальцимін”) по 1-2 таблетки двічі на добу та внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію з концентрацією озону 40-80мкг/л щоденно по 200-400мл, виконуючи на курс 5-8 сеансів введення. В строк 22-25 тижнів гестації комплексне лікування повторюють. Озон для проведення внутрішньовенних вливань озонованого фізіологічного розчину одержують за допомогою сертифікованого Міністерством охорони здоров'я України медичного озонатора „ОЗОН УМ-80”, розробленого Інститутом озонотерапії та медобладнання (Харків), із вбудованим вимірювачем концентрації озону.

Конкретні приклади реалізації способу, що заявляється.

Приклад 1

Вагітна А., 25 років, поступила до відділення патології вагітності з діагнозом: вагітність перша, 5 тижнів гестації. В анамнезі має лікування первинного трубно-перитонеального безпліддя лапароскопічним методом, Теперішня вагітність настала через 1,5 роки після лікування безпліддя.

В клініці до початку лікування вагітній А. (5 тижнів гестації) визначили активність каталази - 370МЕ/мл (норма 382МЕ/мл), СОД - 201у.о./мл еритроцитів (норма 231-241у.о./мл еритроцитів), рівень α -токоферолу - 6,0мг/л (норма 8,0-13,9мг/л), плацентарний лактоген 10,61нМ/л (норма 11,77); прогестерон 98,3нМ/мл (норма 101,9нМ/мл), естрадіол 26пМ/мл (норма 28-42пМ/л). Згідно з результатами тестів вагітній А. в клініці поставили діагноз - ПН, після чого провели лікування ПН за способом, що заявляється. Вагітній А. в строку 5 тижнів гестації призначили комплексне лікування, що включало прийом препаратів „Утрожестан” в добовій дозі 200мг, „Актовегін” - 5 внутрішньовенних ін'єкцій на курс, комплекс вітамінів „Прегнавіт” та вітамін Е в добовій дозі 100мг, „Магне В6” по 2 таблетки двічі на добу. Додатково вагітній внутрішньовенно крапельне вводили озонований фізіологічний розчин хлориду натрію з концентрацією озону 40мкг/л щоденно по 200мл, виконуючи на курс 5 сеансів введення. Озон для проведення профілактичних внутрішньовенних вливань озонованого фізіологічного розчину одержували за допомогою медичного озонатора „ОЗОН УМ-80”. В строк 22 тижнів гестації комплексну терапію вагітній А. повторили. Після курсу лікування вагітну А. повторно обстежили. Результати тестів: активність каталази - 380МЕ/мл (норма 382МЕ/мл), СОД - 235у.о./мл еритроцитів (норма 231-241у.о./мл еритроцитів), рівень α -токоферолу - 12,2мг/л (норма 8,0-13,9мг/л), плацентарний лактоген 11,69нМ/л (норма 11,77);

прогестерон 102,0нМ/мл (норма 101,9нМ/мл), естрадіол 32пМ/мл (норма 28-42пМ/л). За даними доплерометрії порушення матоково-плацентарного кровотоку, страждання плода не відзначали. Аналіз подальшого перебігу вагітності показав відсутність загрози її переривання та затримки розвитку плода у обстеженої пацієнтки А. Пологи відбулися встрок без ускладнень. Новонароджений - живий хлопчик з масою тіла 3500 г та оцінкою за шкалою Апгар 7-8 балів.

Приклад 2

Вагітна К., 29 років, поступила до відділення патології вагітності з діагнозом: вагітність перша, 8 тижнів гестації. В анамнезі має лікування первинного ендокринного безпліддя консервативним методом. Теперішня вагітність настала через 2 роки після лікування безпліддя.

В клініці до початку лікування вагітній К. (8 тижнів гестації) провели тестування: визначили активність каталази - 365МЕ/мл (норма 382МЕ/мл), СОД - 190у.о./мл еритроцитів (норма 231-241у.о./мл еритроцитів), рівень α -токоферолу - 5,8мг/л (норма 8,0-13,9мг/л), плацентарний лактоген 9,69нМ/л (норма 11,77); прогестерон 87,1нМ/мл (норма 101,9нМ/мл), естрадіол 24пМ/мл (норма 28-42пМ/л). Результати тестів свідчили про наявність ПН. Після обстеження провели лікування ПН за способом, що заявляється. Вагітній К. в строку 8 тижнів гестації призначили комплексне лікування, що включало прийом препаратів „Утрожестан” в добовій дозі 200мг, „Актовегін” - 5 внутрішньовенних ін'єкцій на курс, комплекс вітамінів „Вітрум” для вагітних, та вітамін Е в добовій дозі 100мг, „Кальцимін” по 1 таблетці двічі на добу. Додатково вагітній внутрішньовенно крапельне вводили озонований фізіологічний розчин хлориду натрію з концентрацією озону 80мкг/л щоденно по 400мл, виконуючи на курс 8 сеансів введення. Озон для проведення профілактичних внутрішньовенних вливань озонованого фізіологічного розчину одержували за допомогою медичного озонатора „ОЗОН УМ-80”. В строк 25 тижнів гестації комплексну терапію вагітній К. повторили. Після курсу лікування вагітну К. повторно обстежили. Результати тестів: активність каталази - 382МЕ/мл (норма 382МЕ/мл), СОД - 240у.о./мл еритроцитів (норма 231-241у.о./мл еритроцитів), рівень α -токоферолу - 13,0мг/л (норма 8,0-13,9мг/л), плацентарний лактоген 11,75нМ/л (норма 11,77); прогестерон 101,7нМ/мл (норма 101,9нМ/мл), естрадіол 40пМ/мл (норма 28-42пМ/л). За даними доплерометрії порушення матоково-плацентарного кровотоку, страждання плода не відзначали. Аналіз подальшого перебігу вагітності показав відсутність загрози її переривання та затримки розвитку плода у обстеженої пацієнтки К. Пологи відбулися встрок без ускладнень. Новонароджена - жива дівчинка з масою тіла 3100г та оцінкою за шкалою Апгар 6-7 балів.