



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34142 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 17/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ ПОРУШЕННЯ  
ВАГІНАЛЬНОГО МІКРОЦЕНОЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1

2

(21) u200803709

(22) 24.03.2008

(24) 25.07.2008

(46) 25.07.2008, Бюл.№ 14, 2008 р.

(72) ЧАЙКА ВОЛОДИМИР КИРИЛОВИЧ, UA, ЯКОВЛЕВА ЕЛЬВІРА БОРИСІВНА, UA, АХМАД ДЖИ-ХАД МАХМУД, UA

(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, UA

(57) Спосіб лікування гіперпластичних процесів ендометрія на фоні порушення вагінального мікроценозу у жінок репродуктивного віку шляхом

призначення прийому гестагену "Дюфастон" у дозі 20 мг із п'ятого по двадцять п'ятий день менструального циклу впродовж 6 місяців, який **відрізняється** тим, що додатково до призначення прийому гестагену проводять двадцятиденний курс внутрішньовагінального введення по 1 супозиторію на ніч, причому перші 10 днів вводять супозиторії "Бетадин", а наступні 10 днів - супозиторії "Ацилакт" з 10 млн. живих ацидофільних лактобактерій в кожному, повторюючи двадцятиденний курс через 10-20 днів до відновлення чистоти вагінального секрету.

Корисна модель належить до медицини, конкретно до гінекології, і може бути використана для лікування гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) у жінок репродуктивного віку, які мають порушення вагінального мікроценозу.

За останнє десятиліття збільшилось число хворих жінок з порушенням вагінального мікроценозу. Це пов'язано з масивним не завжди раціональним застосуванням антибактеріальної терапії, кортикостероїдних гормонів, цитостатиків й інших лікувальних засобів з імунодепресивними властивостями. Дана патологія може стати причиною безпліддя, невиношування вагітності, порушення менструального циклу (МЦ), розвитку ГПЕ.

ГПЕ - це доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується прогресуванням клініко-морфологічних проявів від простої та комплексної гіперплазії до атипових передракових станів ендометрія та розвивається на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії.

Проблема терапії ГПЕ викликає підвищений науковий та практичний інтерес, зумовлений не тільки високою частотою, ризиком малігнізації (у 30-70% випадків рак ендометрія розвивається на тлі ГПЕ), а і тим, що гіперпроліферативні процеси ендометрія в репродуктивному віці є частою причиною маткових кровотеч та безпліддя. Часто ГПЕ супроводжується порушенням вагінального мікроценозу, без корекції якого терапія ГПЕ неефективна.

Відомий спосіб лікування ГПЕ на фоні порушення вагінального мікроценозу у жінок репродук-

тивного віку, який обрано за найближчий аналог (Пат. України №26029U, МПК A61B 17/42, бюл. №13, 2007), включає прийом гестагенного препарату „Дюфастон" у дозі 20мг із 5-го по 25-ий день МЦ впродовж 6 місяців. Впродовж наступних 3 місяців хворій за відомим способом призначають імунокоректор по 50мг двічі на добу.

Недоліком відомого способу - найближчого аналогу є низька ефективність лікування ГПЕ у жінок репродуктивного віку з порушенням вагінального мікроценозу, оскільки імунокорекція за відомим способом не сприяє цілковитому відновленню природного мікроценозу піхви. З цієї причини у 62,9% пролікованих настають рецидиви захворювання. Ще одним недоліком відомого способу є небезпечність терапії через негативний вплив на організм жінки тривалого прийому (3 місяці) препарату „Декарис".

В основу корисної моделі поставлено задачу: у способі лікування ГПЕ на фоні порушення вагінального мікроценозу у жінок репродуктивного віку шляхом додаткового призначення внутрішньовагінальної антибактеріальної та замісної бактеріальної й імуномодельючої терапії забезпечити нормалізацію вагінального мікроценозу та відновлення місцевого імунітету. При лікуванні хворих на ГПЕ запропонованим способом кількість рецидивів зменшується на 48,6%.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування ГПЕ на фоні порушення вагінального мікроценозу у жінок репродуктивного віку шляхом призначення прийому

(13) U

(11) 34142

(19) UA

гестагену „Дюфастон“ у дозі 20мг із п'ятого по двадцять п'ятий день МЦ впродовж 6 місяців.

Новим у запропонованому способі є те, що додатково до призначення прийому гестагену проводять двадцятиденний курс внутрішньовагінального введення по 1 супозиторію на ніч, причому перші 10 днів вводять супозиторії „Бетадин“, а наступні 10 днів - супозиторії „Ацилакт“ з 10 млн. живих ацидофільних лактобактерій в кожному, повторюючи двадцятиденний курс через 10-20 днів до відновлення чистоти вагінального секрету.

Між сукупністю ознак корисної моделі та результатом, якого досягають при її реалізації, існує причино-наслідковий зв'язок.

Основною причиною низької ефективності лікування ГПЕ на фоні порушення вагінального мікроценозу у жінок репродуктивного віку за відомим способом-прототипом є відсутність у лікувальній схемі антибактеріальних (антисептичних) засобів, оскільки за дослідженнями авторів способу, що заявляється, бактеріальний вагіноз, як наслідок порушення вагінального мікроценозу, сприяє розвитку ГПЕ. Застосування за відомим способом імунокоректора „Декарис“ для сприяння відновленню природного вагінального мікроценозу є недостатнім.

Іншим недоліком відомого способу лікування є той факт, що за дослідженнями вчених застосовуваний препарат „Декарис“ (або „Левамізол“), стимулюючи регуляторну функцію Т-лімфоцитів, проявляє цілий ряд небезпечних для здоров'я майбутніх матерів побічних реакцій (Машковский М. Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Ч.2. - С.198-200).

За способом, що заявляється, перед застосуванням необхідного для лікування ГПЕ гестагенного препарату „Дюфастон“ призначають антисептичний засіб - вагінальні супозиторії „Бетадин“ („Мундіфарма“ АО, Швейцарія) та „Ацилакт“ (Ланафарм, Росія). Кожний супозиторій „Бетадин“ містить 0,2г комплексної сполуки йоду з полівінілпіролідом. „Бетадин“ має широкий антибактеріальний спектр активності, чинить згубну дію на бактерії, гриби, найпростіші, спори, віруси (в тому числі ВІЛ). Механізм бактерицидної дії „Бетадину“ на мікроорганізми такий: при контакті з білками бактеріальної стінки або ферментними білками препарат утворює йодаміни, блокуючи їхню дію. Препарат проявляє місцеву антисептичну дію не тільки через виключно внутрішньовагінальне застосування супозиторіїв. Завдяки великому розміру комплексної молекули „Бетадин“ дуже слабо проникає через біологічні бар'єри, тому практично не проявляється системна дія йоду. Проникнення йоду в біологічні тканини на глибину близько 1мм не заважає нормальним процесам регенерації. За рахунок поступового вивільнення йоду дія препарату „Бетадин“ є довготривалою.

За способом, що заявляється, для попереднього лікування порушень мікроценозу статевих шляхів у жінок з ГПЕ пропонують застосовувати безпечний препарат ацидофільних лактобактерій „Ацилакт“. Один внутрішньовагінальний супозиторій „Ацилакт“ містить 10 млн. живих ацидофільних лактобактерій. Живі лактобактерії, що входять до

складу препарату „Ацилакт“, проявляють антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних та умовно патогенних бактерій (включаючи стафілококи, протей, ентеропатогенну кишкову паличку), нормалізують травну діяльність шлунково-кишкового тракту, поліпшують процеси обміну, сприяють безпечному відновленню природного імунітету. Лактобактерії метаболізують глікоген піхвового епітелію до молочної кислоти, котра підтримує рН піхви на рівні 3,8-4,2. Висока концентрація молочної кислоти створює несприятливі умови для життєдіяльності кислочутливих патогенних та умовно патогенних бактерій. Застосовуваний препарат не проявляє негативних побічних реакцій на організм.

Суттєвою ознакою способу, що заявляється, є вибір дозування лікувальних засобів та режиму введення, який здійснено дослідним шляхом з урахуванням бактеріоскопічного та бактеріологічного досліджень біотопів піхви та цервікального каналу жінок, фізіологічних особливостей їхнього організму. Як показали дослідження, 0,2г комплексної сполуки йоду з полівінілпіролідом в препараті „Бетадин“ та 10 млн. живих ацидофільних лактобактерій в препараті „Ацилакт“ на добу - достатні дози для лікування. В разі, коли доза лікувального засобу нижча за заявлену, ефективність лікування є недостатньою. Використання вищих доз - неефективне та шкідливе. Суттєвою ознакою пропонованого рішення є послідовний курс лікування кожним препаратом. „Бетадин“ на першому етапі здійснює санацію піхвового секрету. Застосування безпечної схеми терапії фармпрепаратом живих ацидофільних лактобактерій „Ацилакт“ на другому етапі забезпечує пригнічення процесу життєдіяльності патогенної мікрофлори піхви і відновлює природну кількість „корисних“ бактерій. Важливо також не починати гормонотерапію препаратом „Дюфастон“ (Solvay Pharma GmbH, ФРН) до відновлення чистоти вагінального секрету. Тому, за необхідності, повторюють двадцятиденний курс введення супозиторіїв через 10-20 днів.

Завдяки попередньому лікуванню порушення вагінального мікроценозу ефективність подальшої терапії ГПЕ гестагенним препаратом „Дюфастон“ за заявленим способом зростає: рецидиви піерплазії спостерігались в 14,3% випадків (62,9% - за прототипом).

Для порівняння ефективності способів заявленого і відомого (прототипу) було обстежено та проліковано 70 пацієток репродуктивного віку (21-35 років) з ГПЕ та порушенням вагінального мікроценозу, причому 35 з них (I - основна група) лікували за способом, що заявляється, і 35 (II - група порівняння) - за відомим способом-прототипом. Контрольну групу (III) склали 20 умовно здорових жінок того ж віку.

У пацієток обох груп першочергово проводили дослідження мікробіоценозу статевих шляхів пацієток, яке включало визначення видового та кількісного складів мікрофлори за методикою згідно з Наказом №535 МОЗ СРСР від 1985 року та Наказом №4 МОЗ України від 1986 року. Склад анаеробної мікрофлори оцінювали згідно з відомими методичними рекомендаціями (Лаборатор-

ная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных аспорогенными анаэробными микроорганизмами / Метод, рекомендации. - Харьков, 1980). Менструальну кров висівали на ряд діагностико-диференційованих середовищ: жовтково-сольовий агар, кров'яний агар, шоколадний агар, середовища Ендо, Плоскірева, тіогліколеве середовище, середовище MRS. Ступінь мікробного обмінення визначали за методами секреторного посіву на середовища, які дозволяють виявити максимально можливий спектр аеробних та анаеробних бактерій. Ідентифікацію бактерій здійснювали за культуральними, морфологічними та тинкторальними властивостями. У всіх 70 пацієнток виявили порушення вагінального мікроценозу.

На першому етапі лікування за заявленим способом застосовували супозиторії „Бетадин” та „Ацилакт”, повторюючи двадцятиденний курс через 10-20 днів до відновлення чистоти вагінального секрету.

Діагностику на наявність ГПЕ у всіх 70 пацієнток проводили за стандартною методою: УЗД органів малого таза, вишкрібання порожнини матки та гістологічне дослідження отриманих зразків ендометрія (Татарчук Т. Ф. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування гіперпластичних процесів

ендометрія / Методичні рекомендації // Згідно з Протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №676 від 31.12.2004. - Київ, 2005. - С.7). У 70 пацієнток виявлено просту неатипову ГПЕ. На другому етапі впродовж 6 місяців пацієнтки приймали гестаген „Дюфастон” у дозі 20мг із п'ятого по двадцять п'ятий день МЦ. Доза та режим прийому відповідає рекомендаціям фірми-виробника препарату. Ефективність способу лікування для конкретної пацієнтки перевіряли через 6-12 місяців після закінчення курсу за наявністю чи відсутністю рецидиву ГПЕ. Результати посіву менструальної крові до та після лікування обома способами занесені в Табл. 1. Як видно з даних, наведених в Табл. 1, пацієнтки з ГПЕ основної групи та групи порівняння мали значні порушення вагінального мікроценозу. Але після лікування ГПЕ на фоні цього порушення за способом, що заявляється, відбулось майже цілковите пригнічення умовно патогенної вагінальної мікрофлори: кількість пацієнток основної групи з порушенням мікроценозу після лікування досягає 17,1% (в контрольній групі - 20%). В той же час, в групі порівняння після лікування за відомим способом-прототипом кількість пацієнток з порушенням мікроценозу після лікування досягає 54,3%. Це і явилось причиною низької ефективності лікування ГПЕ за відомим способом.

Таблиця 1

Вагінальна мікрофлора обстежених пацієнток під час менструації до та після лікування (абс, (P±p, %))\*

Вид мікрофлори	Основна група, n=35		Група порівняння, n=35		Контрольна група, n=20
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
St. epidemidis	19 (54,3%)	3 (8,6%)	20 (57,1%)	19 (54,3%)	2 (10%)
Streptococcus α,β-hemolyticus	17 (48,6)	4 (11,4%)	19 (54,3%)	19 (54,3%)	3 (15%)
Streptococcus non-hemolyticus	19 (54,3%)	4 (11,4%)	18 (51,4%)	16 (45,7%)	3 (15%)
G. vaginalis	14 (40,0%)	6 (17,1%)	14 (40,0%)	12 (34,3%)	4 (20%)
E. coli	1 (2,9%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (10%)
Peptococcus	19 (54,3%)	4 (11,4%)	20 (57,1%)	19 (54,3%)	3 (15%)
Peptostreptococcus	23 (65,7%)	2 (5,7%)	22 (62,9%)	19 (54,3%)	1 (5%)
Bacteroidis	19 (54,3%)	2 (5,7%)	18 (51,4%)	16 (45,7%)	1 (5%)

Примітка:\* розбіжності в даних порівняно з контрольною групою достовірні при p<0,05.

Таблиця 2

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомого способу лікування ГПЕ з порушенням вагінального мікроценозу у жінок репродуктивного віку

Спосіб лікування	Число пацієнток	Число рецидивів ГПЕ через 12 місяців після лікування	Загальне число рецидивів ГПЕ (%)
відомий (прототип)	35	22	62,9
заявлений	35	5	14,3

Ефективність способу лікування ГПЕ на фоні порушення вагінального мікроценозу у жінок репродуктивного віку, який заявляється, перевищує ефективність відомого способу-прототипу на 48,6% (5 (14,3%) і 22 (62,9%) рецидиви відповідно,

див. Табл. 2). Підвищення ефективності лікування за способом, що заявляється, відбувається завдяки застосуванню безпечної схеми відновлення природного вагінального мікроценозу.

Спосіб вибору лікування ГПЕ у жінок репродук-

ктивного віку, що заявляється, здійснюють таким чином.

У жінки репродуктивного віку з підозрою на ГПЕ після встановлення порушення вагінального мікроценозу на першому етапі лікування за заявленим способом проводять двадцятиденний курс внутрішньовагінального введення по 1 супозиторію на ніч. Причому, перші 10 днів вводять супозиторії „Бетадин“, а наступні 10 днів - супозиторії „Ацилакт“ з 10 млн. живих ацидофільних лактобактерій в кожному. Повторюють двадцятиденний курс через 10-20 днів до відновлення чистоти вагінального секрету. Чистоту вагінального секрету встановлюють, висіваючи менструальну кров пацієнтки та аналізуючи результати, як і до лікування.

Досягши чистоти вагінального секрету, підтверджують діагноз ГПЕ за відомою методикою (Татарчук Т. Ф. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія / Методичні рекомендації // Згідно з Протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №676 від 31.12.2004. - Київ, 2005. - С.7). На другому етапі лікування пацієнтки приймають гестаген „Дюфастон“ у дозі 20 мг із п'ятого по двадцять п'ятий день МЦ впродовж 6 місяців.

Конкретні приклади виконання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Л., 34 років, поступила в гінекологічну клініку з діагнозом: порушення МЦ за типом гіперполіменореї. ГПЕ? Вторинна анемія. Контрацепцію не застосовувала впродовж 5 місяців (планує вагітність).

Хвора пред'являла скарги на рясне тривале місячне по 7-8 днів протягом 6 місяців, слабкість, запаморочення. Хвора Л. також скаржилася на посилені виділення з піхви та свербіння зовнішніх статевих органів.

В гінекологічній клініці за результатами бактеріологічного посіву менструальної крові встановили порушення вагінального мікроценозу. В посівах виявили патогенну мікрофлору: *St. epidemidis*, *Streptococcus α-hemoliticus*, *G. vaginalis*, *E. coli*.

Хворій Л. провели корекцію порушення вагінального мікроценозу за заявленим способом. Протягом перших 10 днів їй вводили в вагіну по 1 супозиторію „Бетадин“ на ніч. Наступні 10 днів виконали такий же лікувальний курс супозиторіями „Ацилакт“, з 10 млн. живих ацидофільних лактобактерій в кожному. Після чого перевірили чистоту вагінального секрету, висіваючи менструальну кров пацієнтки та аналізуючи результати, як до лікування. Порушення вагінального мікроценозу ще зберігалось. Таким чином, пацієнтці Л. після двадцятиденної перерви продовжили внутрішньовагінальне лікування ще впродовж 20 днів. Після проведеного лікування одержали задовільний результат посіву менструальної крові. З метою під-

твердження діагнозу ГПЕ хворій провели УЗД органів малого таза, вишкрібання порожнини матки та гістологічне дослідження отриманих зразків ендометрія (Методичні рекомендації // Згідно з Протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №676 від 31.12.2004. - Київ, 2005. - С.7). Встановлено діагноз: проста неатипова ГПЕ. Призначили курс прийому гестагену „Дюфастон“ у дозі 20мг із п'ятого по двадцять п'ятий день МЦ впродовж 6 місяців.

Через 3 місяці після лікування виконали аспіраційну біопсію ендометрія та гістологічне дослідження отриманих зразків ендометрія. Результат дослідження: ендометрій секреторного типу (норма).

Півроку після провели контрольне діагностичне вишкрібання порожнини матки. Результат гістологічного дослідження: ендометрій у фазі секреції (норма). Після проведеного лікування через 1 місяць відновився МЦ. За даними УЗД ознаки ГПЕ були відсутні. Через 7 місяців настала бажана вагітність, яка завершилася народженням здорової дитини.

Приклад 2. Хвора З., 32 років, поступила до гінекологічної клініки із діагнозом: Порушення МЦ за типом гіперполіменореї. ГПЕ? Вторинна анемія.

Хвора пред'являла скарги на рясне тривале місячне по 6-7 днів протягом останніх 5 місяців, слабкість. В анамнезі двоє нормальних пологів, 4 медичні аборти в терміні 5-6 тижнів. В якості контрацепції застосовувала бар'єрний метод. Страждала на бактеріальний вагіноз впродовж останніх 5 років. Хвора З. скаржилася на посилені виділення з піхви та свербіння зовнішніх статевих органів.

В гінекологічній клініці за результатами бактеріологічного посіву менструальної крові встановили порушення вагінального мікроценозу. В посівах виявили патогенну мікрофлору: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus non-hemoliticus*, *Streptococcus β-hemoliticus*, *G. vaginalis*, *E. coli*, *Bacteroidis*. Хворій З. провели корекцію порушення вагінального мікроценозу за заявленим способом. Після цього діагностували просту неатипову ГПЕ та провели терапію, як в Прикладі 1.

Через 3 місяці після лікування пацієнтці З. виконали аспіраційну біопсію ендометрія. Результат гістологічного дослідження отриманої проби: ендометрій секреторного типу (норма).

Ще через півроку виконали контрольне діагностичне вишкрібання порожнини матки. Результат гістологічного дослідження: ендометрій у фазі секреції. Місячне регулярне, через 26-28 днів, нерясне. Жінка перебувала на диспансерному обліку. За час спостереження протягом року рецидивів ГПЕ не спостерігали.