



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38912 (13) A

(51) 7 A61B17/00, A61K33/00

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

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА В АНАМНЕЗІ

(21) 2000116601

(22) 22.11.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Коломійцева Антоніна Георгіївна, Буткова Ольга Іванівна, Діденко Людмила Василівна, Жабченко Ірина Анатоліївна, Гребініченко Ганна Олександрівна

(73) Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Академії медичних наук України

(57) Спосіб профілактики та лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі з використанням медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують біопрепарат, препарат рослинного походження та гормональний препарат в середньотерапевтичній дозі.

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема, до акушерства та гінекології і може бути використаний для профілактики та лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі (ВЗП).

Однією з причин ВЗП є формування фетоплацентарної недостатності (ФПН) з перших тижнів вагітності. Частота її виникнення досить висока і за даними патоморфологічних досліджень становить 90,5%.

Аналогічні дослідження були проведені С.П. Писаревою та співавторами (спосіб лікування фетоплацентарної недостатності та гіпотрофії плода) патент № 23986, які застосовували крім комплексного медикаментозного лікування ФПН локальну декомпресію апаратом "Локад" з метою поліпшення інтенсивності матково-плацентарного кровообігу. Однак, лікувальні заходи починались після 20 тижнів гестації, вже при наявності фетоплацентарної недостатності та гіпотрофії плода. Для жінок з ВЗП в анамнезі призначення цих лікувальних заходів в другій половині вагітності надто пізно, оскільки ВЗП виникає переважно в 1 та 2 триместрах вагітності.

Найбільш близьким за технічною суттю щодо даного способу лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних, які мали ВЗП в анамнезі є методичні рекомендації під редакцією Яковлевої Е.Б., Зяблицевої С.В., Богослава Ю.П., Дьоміної Т.Н., Мірошнікової Т.С. "Діагностика і лікування плацентарної недостатності". - Донецьк, 2000 р.

В даній роботі вказано, що причиною ФПН є порушення структури і функції плаценти, внаслідок чого знижується надходження до плода кисню, енергетичних та пластичних матеріалів, що приз-

водить до хронічної гіпоксії, затримки розвитку плода чи його загибелі.

Автори пропонують комплексний, тривалий спосіб лікування, який поліпшує матково-плацентарний кровообіг, нормалізує газообмін, поліпшує метаболічну функцію плаценти, стимулює білковий обмін (курантіл, сибгетін, застосування амінокислот, вітамінів, препаратів заліза з нестероїдними анаболіками, трентал, реополіглюкін, реомакродекс, гепарін, оротат калію, інозін, партусистен, алулент, рітодрин, еуфілін, компламін, теонікол).

Недоліком використання вказаного є пізні строки початку лікувально-профілактичних заходів у жінок групи ризику (після 20 тижнів вагітності). В запропонованому способі профілактики і лікування ФПН не вирішені всі патогенетичні аспекти, щодо її виникнення. Вказаний спосіб профілактики і лікування ФПН не дозволяє розірвати коло патофізіологічних змін на етапі початку формування плаценти.

В основу винаходу покладена задача створення способу профілактики лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі, в якому використовуються медикаментозні препарати, що запобігають пошкодженню фетоплацентарного комплексу на етапі формування плаценти, сприяють його нормальному розвитку та повноцінному функціонуванню, фізіологічному перебігу вагітності і народженню здорової дитини.

Поставлена задача створення способу профілактики лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі вирішується за рахунок традиційних медикаментозних препаратів. Згідно винаходу додатково використовуються: біопрепа-

(19) UA (11) 38912 (13) A

рат (вагілак), препарат рослинного походження (хофітол) та гормональний препарат (профазі) в середньотерапевтичних дозах.

Відділенням патології вагітності та пологів інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України розроблено патогенетично обумовлений комплекс лікувально-профілактичних заходів, щодо попередження внутрішньоматкової загибелі плода.

Одним з чинників, які порушують структуру плаценти є інфекція. Деякі види мікроорганізмів пригнічують синтез ферментів, які забезпечують імплантацію заплідненої яйцеклітини в слизову оболонку матки, внаслідок чого порушується дозрівання ворсинкового хоріону і формується недостатність першої та другої фази інвазії трофобласту у спіралевидні артерії матки. Це призводить до неповної їх гестаційної перебудови та зростанню ліміту матково-плацентарного кровообігу.

Враховуючи все вищесказане, є актуальним створення способу профілактики і лікування фето-плацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі.

З метою профілактики однієї з ланок патогенезу ФПН у жінок з ВЗП в анамнезі, ми пропонуємо нормалізацію мікробіоценозу піхви використанням еубіотиків з початком вагітності. Біопрепарати сприяють нормалізації мікробіоценозу піхви, запобігають дизбіозу, стимулюють захисні властивості бар'єрної функції шийки матки та попереджують висхідний шлях ушкодження плаценти.

В комплексі даного нами способу профілактики та лікування фето-плацентарної недостатності застосовано препарати для стимуляції дозрівання ворсинкового хоріону і нормалізації метаболізму естрогенних гормонів за рахунок гепатопротекторної і антиоксидантної дії.

Таким чином, до традиційного комплексу лікувально-профілактичних заходів, щодо профілактики ФПН у жінок з ВЗП в анамнезі, вперше призначені профазі, вагілак, хофітол. Оптимальним терміном для використання цих препаратів є початок вагітності.

Профазі (choriotropin) - це гормональна субстанція, яка одержується з сечі вагітних жінок. Активною речовиною є людинний хоріонічний гонадотропін. Має лютеїнізуючу дію, сприяє розвитку хоріона. Виробник ARES-SERONO, Швейцарія.

Вагілак - біопрепарат, який містить: *Lactobacillus acidophilus*; *Lactobacillus bifidus*; *Lactobacillus bulgaricus*; *Streptococcus thermophilus*; Виробник - корпорація Фармасайна інк. Монреаль, Канада.

Лактобацили колонізують епітеліоцити піхви, та запобігають контамінації піхвового тракту екзогенними мікроорганізмами, обмежують зростання умовно-патогенної флори, підтримують низький рН піхвового середовища, продукують бактеріоцини та бактеріоциноподібні речовини (лізоцим, лактоцидін, ацидолін, лактацини). Препарат здійснює імуностимулюючу дію (активація макрофагів, підвищення рівня імуноглобулінів, особливо секреторного імуноглобуліну А). Імуностимулюючу дію має мурамідіпептид клітинної стінки лактобактерій.

Хофітол - препарат рослинного походження. Це водний екстракт соку свіжого листа артишоку польового (*Cynara Scolymus*). Фенольне з'єднання цінаріну в сполученні з фенолокислотами (кофей-

ною, хлорогеновою, біофлавоноїдами та ін.) має гепатопротекторну дію, жовчогінну, антиоксидантну, сечогінну, нормалізує метаболізм естрогенів, сприяє виділенню з організму сечовини, токсинів (в т.ч. нітросполучень алкалоїдів, важких металів). Містить аскорбінову кислоту, каротин, вітаміни В1 і В2, інулін; сприяє нормалізації обмінних процесів.

Доповнюючи традиційну терапію профазі, вагілаком та хофітолом ми допомагаємо нормальному формуванню фето-плацентарного комплексу і попереджуємо розвиток ФПН і загибель плода.

При виборі препаратів було враховано як можливість їх використання у вагітних, так і ймовірність їх фізико-хімічної та фармакологічної взаємодії при одночасному застосуванні. Всі зазначені препарати дозволено використовувати в акушерській практиці.

Застосування патогенетичної терапії запобігає пошкодженню фето-плацентарного комплексу на етапі формування плаценти, сприяє його нормальному розвитку і повноцінному функціонуванню.

Спосіб профілактики і лікування фето-плацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі здійснюється таким чином.

Проводять три профілактично-лікувальних курси з використанням зазначених препаратів: на початку вагітності, в 20-22 тижні і 30-32 тижня.

Вагітним жінкам, які мали внутрішньоматкову загибель плода в анамнезі призначають профазі по 2 тисячі одиниць 2 рази на тиждень до 15 тижнів вагітності під контролем кольпоцитологічних та гормональних досліджень. Таким чином, препарат використовується на етапі формування плаценти. При необхідності (залежно від даних гормональних досліджень) доза профазі може бути збільшена до 5 тисяч одиниць.

Вагілак призначають курсом на 10 діб - по одній капсулі в піхву на ніч, хофітол - по 200 мг 3 рази на добу на протязі двох тижнів.

Паралельно використовували вітамін Е 200 мг на добу, курантіл по 25 мг двічі на добу курсом три тижні. У деяких випадках крім профазі призначали 1% розчин прогестерона по 2 мл внутрішньом'язово на протязі двох тижнів під контролем кольпоцитологічних та гормональних досліджень.

Другий курс профілактично-лікувальних заходів для вагітних з ВЗП в анамнезі проводився в терміни від 20 до 22 тижнів. Він складався з повторного призначення хофітолу по 2 капсули тричі на добу на протязі двох тижнів, та вагілаку - по одній капсулі в піхву на ніч на протязі 10 діб. При необхідності (за даними гормональних досліджень) призначався 1% або 2,5% розчин прогестерону по 1 мл внутрішньом'язово чи утражестан по 100 мг тричі на добу.

Додатково при наявності показань використовувались традиційні ліки: курантіл по 25 мг тричі на добу р.о. або внутрішньовенно крапельне 2 мл 0,5% розчину на 200 мл фізіологічного розчину NaCl, рібоксин по 0,2 тричі на добу, 2,4% розчин еуфіліна - 5 мл внутрішньовенно, вітамін Е 200-400 мг на добу.

Третій курс профілактично-лікувальних заходів призначався в термію 30-32 тижня. До його складу входили повторні курси хофітолу та вагілаку в зазначеній дозі. При необхідності призначали проге-

стерон та препарати, які поліпшують функціонування фето-плацентарного комплексу (курантіл, рибоксин, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза, еуфілін та ін. - в загальноповивних дозуваннях).

Критеріями ефективності профілактично-лікувальних заходів в групі жінок з ВЗП в анамнезі були їх вплив на клінічний стан вагітних цієї групи, перебіг вагітності, стан фето-плацентарного комплексу та плода на протязі гестації. Визначали також частоту ускладнень вагітності і стан новонародженої дитини.

Суть способу, підтверджується наступними прикладами.

Приклад 1. Вагітна Плішка Т.П., 27 років, № історії 1404, 618, 372.

Діагноз при першій госпіталізації: Вагітність 5-6 тижнів, загроза переривання вагітності. Ерозія шийки матки. Обтяжений акушерський анамнез (два випадки внутрішньоматкової загибелі плода в анамнезі, в термінах 7 та 12 тижнів). Вікова першороділля. Хронічний пієлонефрит в стадії ремісії. Хронічний гайморит, нейро-циркуляторна астенія за гіпотонічним типом.

Було призначено: профазі 5 тис. Од 2 рази на тиждень внутрішньом'язово до 15 тижнів вагітності; хофітол по 200 мг тричі на добу; вагілак - по одній капсулі на ніч на протязі 10 діб.

При обстеженні встановлено наявність вираженої прогестеронової недостатності, в зв'язку з чим був додатково призначений 1% розчин прогестерона по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, курантіл по 25 мг тричі на добу, вітамін Е 200 мг на добу, гендевіт 1 драже тричі на добу, но-шпа 40 мг тричі на добу.

Проведене лікування мало позитивний вплив на стан хворої як за клінічними даними так і за показниками лабораторного обстеження.

На фоні зазначеної терапії зникли болі внизу живота, відчуття напруги, покращився апетит, після 12 тижнів вагітності нормалізувався психоемоційний стан жінки, оскільки минув критичний термін перебігу попередніх вагітностей.

В 15 тижнів проведено контроль лабораторних показників: кольпоцитології, рівня естріолу, прогестерону, аналізу виділень з піхви, бактеріологічного дослідження мікрофлори піхви.

Після отримання нормальних результатів значених досліджень, та надання необхідних рекомендацій, вагітна була виписана із стаціонару під нагляд лікаря жіночої консультації.

Наступна госпіталізація відбулась в терміні 20 тижнів вагітності, з метою обстеження та проведення другого курсу профілактично-лікувальних заходів. Скарг у вагітної не було. Після клінічного обстеження були отримані наступні дані. При кольпоцитологічному обстеженні було встановлено наявність ознак прогестеронової недостатності (IC 0/60/40, ІП 35%, ІЕ 30%); при бактеріологічному дослідженні встановлено наявність *St.saprophyt.* - 10^2 та гриби роду *Candida* - одиничний ріст.

Було проведено другий курс профілактично-лікувальних заходів: прогестерон 2,5% - 1,0 внутрішньом'язово, вітамін Е 200 мг двічі на добу, курантіл по 25 мг тричі на добу, рибоксин по 0,2 тричі на добу, хофітол по 200 мг тричі на добу, вагілак - по одній капсулі на ніч на протязі 10 діб.

Динаміка результатів клініко-лабораторних досліджень свідчила про нормалізацію гормонального стану вагітної: концентрація естріолу та прогестерону в сироватці становила відповідно 10,7 та 61,4; при кольпоцитології показники становили відповідно IC 0/86/14, ІК 8%, ІЕ 10%.

За даними доплер-ультразвукового обстеження не було знайдено ознак гіпоксії плода або порушень фето-плацентарного і маткового кровотоку.

Вагітна була виписана у задовільному стані під нагляд лікаря жіночої консультації. Рекомендовано регулярне використання комплексних препаратів, які містять полівітаміни, мінерали та мікроелементи, дотримання режиму дієтичного харчування, праці та відпочинку.

Для проведення третього курсу профілактично-лікувальних заходів, жінка була госпіталізована в терміні 30 тижнів вагітності.

При клініко-лабораторному обстеженні були отримані наступні результати: за даними кольпоцитологічного дослідження - помірно виражені ознаки прогестеронової недостатності та гіпоксії плода (IC 0-1/88/11, ІК 7%, ІЕ 10%); за даними кардіотокографії - ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода (балів за Fisher); добова екскреція естріолу становила 12,5 мг/доб.(43,3 мкм/доб.); бактеріологічне дослідження - *Stsaprophyt.* - 10^2 ; аналіз виділень — друга ступінь чистоти.

Було призначено: прогестерон 2,5% - 1,0 внутрішньом'язово, вітамін Е 200 мг двічі на добу, курантіл по 25 мг тричі на добу, рибоксин по 0,2 тричі на добу, хофітол по 200 мг тричі на добу, вагілак - по одній капсулі на ніч на протязі 10 діб, полівітаміни (прегнавіт) - 1 капсула тричі на добу.

Вагітна була виписана у задовільному стані під нагляд лікаря жіночої консультації в терміні 33 тижні. Рекомендована дородова госпіталізація в 38 тижнів вагітності у зв'язку з наявністю сідничного передлежання плода.

В 39-40 тижнів вагітності відбулись пологи в сідничному передлежанні, без ускладнень. Народився живий доношений хлопчик, масою 3100,0, довжиною 51 см, 7-8 балів за шкалою Апгар.

Перебіг післяпологового та раннього неонатального періодів - без ускладнень. Жінка з дитиною були виписані додому у задовільному стані на 5 добу після пологів.

Приклад № 2. Олейник І.Н., 25 років, № історії 1081, 582. Була госпіталізована у відділення акушерської патології в терміні 6-7 тижнів вагітності з мажучими кров'янистими виділеннями, загроза викидню чи внутрішньоматкова загибель плода, обтяжений акушерський анамнез (дві попередні вагітності замерли в терміні 7-8 тижнів). Нейроциркуляторна астенія за гіпертонічним типом. Кольпіт. Проведено комплексне обстеження, встановлено: бактеріологічне дослідження виділень: третя ступінь чистоти піхви, запальний тип мазка, *Stsaprophyt.* 102, *Peptoc.aerog.* 10^2 ; біохімія крові: білірубін 6,2 ммоль/л, креатинин 0,057 ммоль/л, сечовина 2,94 ммоль/л, загальний білок 76 г/л, К 4,3 ммоль/л, Na 149 ммоль/л.; коагулограма: фібриноген 18 мг/мл, фібриноген В "-, ПТІ 100%, час рекальцефікації 195; Е2-11,0, Е3-10,7, П-16,6, П2-4,86; в сироватці крові знайдено Ig М до цитомагловірусу (1,573 ІЕ/мл); УЗО: в порожнині матки

плідне яйце з ембріоном, кількість навколоплідних вод в нормі, хоріон по задній стінці та у дна матки, 0 ступеню зрілості. Гіпертонус матки. Призначено: профазі 5 тис. ОД 2 рази на тиждень внутрішньом'язово до 15 тижнів вагітності, 2,5% розчин прогестерону по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, вітамін Е 200 мг на добу, но-шпа 40 мг тричі на добу, курантіл по 25 мг тричі на добу, етамзілат натрію 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, вікасол 2 мл по 25 мг тричі на добу, рібоксин по 0,2 тричі на добу, аскофер 1 т. тричі на добу; внутрішньовенно повільно на розчині 5% глюкози вводились аскорбінова кислота по 5 мл 5% розчину, кокарбоксилаза 100 мг, еуфілін по 5 мл 2,4% розчину. В заднє склепіння вводився вагілак - по одній капсулі на ніч на протязі 10 діб.

Проведене лікування позитивно вплинуло на стан жінки і плода: кольпоцитологічне дослідження: пласт (+), ІС 0/97/18,5, ІК 10%, ІЕ 12%; добова

екскреція естріолу становила 35,7 мг/добу (123,8 мкм/добу).

12 жовтня 1998 року відбулись пологи перші, термінові, ускладнені раннім вилиттям навколоплідної рідини. Народився живий доношений хлопчик, масою 3500,0, довжиною 52 см, за шкалою Апгар 7-8 балів.

Перебіг післяпологового та раннього неонатального періодів - без ускладнень. Жінка з дитиною були виписані додому у задовільному стані на 6 добу після пологів.

Профілактично-лікувальні засоби попередження фето-плацентарної недостатності у вагітних жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі проведені у 50 жінок, які мали ВЗП в анамнезі. У всіх жінок на фоні застосування профілактично-лікувального комплексу мав місце сприятливий перебіг вагітності, та народились здорові діти.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
