



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 53889

(13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ РЕАБІЛІТАЦІЇ НЕВАГІТНИХ ЖІНОК З ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА В АНАМНЕЗІЇ НА ЕТАПІ ПЛАНУВАННЯ ВАГІТНОСТІ З УРАХУВАННЯМ ЕтіОПАТОГЕНЕЗУ**

1

2

(21) 2002010450

(22) 17 01 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Буткова Ольга Іванівна, Коломійцева Антоніна
Георгіївна, Діденко Людмила Василівна, Яремко
Ганна Євгенівна, Черненко Таїсія Степанівна,
Гребінченко Ганна Олександрівна(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ(57) Спосіб реабілітації невагітних жінок з
внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі
на етапі планування вагітності з урахуванням
етіопатогенезу з використанням медикаментозної
терапії, який відрізняється тим, що додатково

застосовують антигомостоксичний комплексний препарат (ехінацея композитум С), комплексний препарат інтерферонового ряду в сполученні з імуноглобулінами (кіпферон), біопрепарат (вагілак) та фітопрепарат для ванн (перозон-валеріана) у середньотерапевтичній дозі ехінацея композитум С - по 2 мл внутрішньом'язово один раз на добу протягом тижня, потім 3 рази на тиждень, потім 2 рази на тиждень і один раз на тиждень, кіпферон - по одній свічці два рази на добу через 12 годин протягом 10 днів, вагілак - по одній капсулі в піхву на ніч після закінчення курсу кіпферону, перозон валеріана - 10мл екстракта на 100 мл води протягом 20 хвилин при температурі води 37°C, курсом 2 тижня

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема - гінекології і може бути використаний для профілактики внутрішньоматкової загибелі плода (ВЗП) у жінок з обтяженим акушерським анамнезом на етапі планування вагітності.

В останні роки в зв'язку зі зміною екологічної та економічної ситуації в Україні зросла кількість випадків ВЗП, яка в структурі невиношуваності коливається від 40 до 70% (І.А. Салов, 1998р., Т.Н. Дьоміна, 2000р., та ін.). Патогенез ВЗП різноманітний і залежить від багатьох факторів, серед яких провідне місце належить інфікуванню, імунно-ендокринним порушенням, та психоемоційному дисбалансу.

Літературні дані, які присвячені невиношуванню, багаточисельні, але вони не ураховують всього комплексу факторів ризику, які можуть пошкодити плід (О.І. Вінницький, 1988, М.М. Клечан, 1995, І.А. Салов, 1998р. та ін.). Результати досліджень, що проведені нами у жінок з ВЗП в анамнезі, свідчать про високу TORCH-інфікованість цих жінок, яка сполучена зі значним бактеріальним обсіменінням статевих шляхів. Заслужують на увагу зміни в локальному імунітеті цервікального слизу шийки матки, які супроводжуються високим вмістом сироваткового інтерферону та дисбалансом

системного імунітету. За методом Спілберґера та Люшера у цих жінок визначався високий рівень психоемоційної напруги, що теж важливо урахувати при проведенні реабілітації напередодні планування вагітності.

Поглиблене вивчення патогенезу ВЗП потребує доповнення цих даних та розробки більш конкретних рекомендацій для жінок з невиношуванням.

Аналогічні дослідження щодо вирішення проблеми невиношування проведені С.П. Писаревою, Т.Д. Травянко і Л.Я. Давидовим (Методичні рекомендації "Профілактика та лікування невиношування вагітності", 1983р.).

Однак, запропоновані ними лікувальні заходи спрямовані в основному на відновлення ендокринної функції у жінок з невиношуванням без урахування порушень імунної системи та пошкоджуючої дії інфекції. Немає реабілітаційних заходів щодо нормалізації психоемоційного стану та мікробіоценозу статевих шляхів.

Поглиблене вивчення патогенезу ВЗП потребує доповнення цих даних та розробки більш конкретних рекомендацій для жінок з невиношуванням.

Найбільш близьким за технічною суттю щодо

(13) A

(11) 53889

(19) UA

запропонованого способу реабілітації жінок з ВЗП в анамнезі є робота "Невиношування вагітності проблеми і тактика лікування", під редакцією В.К. Чайки, Т.Н. Дьоміної, А.Г. Коломійцевої, Є.Б. Яковлевої, О.Н. Рогової, И.Т. Говорухи, І.Д. Гюльмамедової, С.В. Чермних, Т.І. Слюсаря-Оглух - Севастополь "Вебер", 2001р

В даній роботі розроблені спільні принципи передвагітарної підготовки пацієнтів з невиношуванням до вагітності з урахуванням його етіопатогенезу. Автори пропонують проведення реабілітації жінок з невиношуванням на етапі планування вагітності в чотири етапи. На першому етапі вони пропонують визначення можливого збудника інфікування, наявності аутоімунного процесу, виключення аномалій, фіброміом, ендометріозу тощо, та санацію екстрагенітальних вогнищ інфекції. На другому етапі використовують спеціальні методи дослідження: УЗО, гормональні дослідження, імунологічні дослідження (Т-клітинний та гуморальний імунітет), дослідження функції печінки, генетичні дослідження. На третьому етапі проводять патогенетичну терапію і хірургічну (СПКЯ, фіброміома, аномалії та ін.), гормональну корекцію, фізіотерапевтичні методи (ендонозальний електрофорез з вітаміном В₁ по Кассилу, електрофорез з міддю, лазеротерапія, голкорексфлексотерапія, зональна декомпресія). На четвертому етапі профілактично-лікувальні заходи присвячені вагітності з госпіталізацією в критичні строки його загибелі.

Недоліком цього методу реабілітації є відсутність акценту на нормалізацію порушень локального імунітету, який має місце у жінок з ВЗП в анамнезі, та його корекцію, немає конкретних рекомендацій для нормалізації психоемоційного стану у цих жінок, еубіотики (біфідумбактерін, лактобактерін і флорадофілус) автори рекомендують призначати при наявності кандидозу піхви та дисбактеріозу кишечника, що недостатньо для жінок з ВЗП в анамнезі, де дисбіоз піхви мав місце у всіх обстежених завдяки високому обсіменінню на фоні локального імунодефіциту. Імунокорекція, яка пропонується авторами також не конкретна і складається з переліку існуючих засобів імунокорегуючої терапії.

В основу винаходу покладено завдання створення способу реабілітації жінок з ВЗП в анамнезі напередодні планованої вагітності, в якому використовуються медикаментозні препарати, що сприяють нормалізації системного та локального імунітету, формують фізіологічний мікробіоценоз статевих шляхів, попереджують активацію персистуючих інфекцій TORCH-комплексу, відновлюють психоемоційний стан.

Це попередить внутрішньоматкову загибель плода, забезпечить фізіологічний перебіг вагітності та народження здорової дитини.

Поставлене завдання створення способу реабілітації невагітних жінок з ВЗП в анамнезі напередодні планованої вагітності вирішується за рахунок традиційних медикаментозних препаратів. Згідно винаходу додатково використовуються антигематоксичний комплексний препарат (ехінацея композитум С), комплексний препарат інтерферонового ряду в сполученні з імуноглобулінами (кіпферон), біопрепарат (вагілак), фітопрепарат для

ванн (перозон-валеріана).

Нереалізоване материнство приводить до формування тривожно-невротичних розладів, які потребують корекції. З цих позицій використання валеріанових ванн є важливою ланкою в реабілітації жінок з ВЗП в анамнезі та підготовки їх до навантаження вагітністю.

Широкі перспективи в клінічній практиці відкриваються для комплексних препаратів. Серед них представляє інтерес препарат ехінацея композитум С. Це біологічний препарат, який має імуномодулюючу, протимікробну, дезінтоксикаційну, протизапальну, анальгезуючу, гемостатичну та седативну дію. Другим комплексним препаратом є кіпферон, який містить суміш імуноглобулінів класів G, A, M і чоловічий рекомбінантний α -2 інтерферон. Кіп - вроді імуномодулюючу дію. Рекомбінантний α -2 інтерферон затримує внутрішньоклітинні стадії розвитку вірусів (герпес, цитомегаловірус, грип, респіраторні віруси), хламідіоз, мікоплазмоз та ін.

Препарат має міцну антивірусну, антибактеріальну дію, діє як позаклітинно так і внутрішньоклітинно, що важливо для персистуючих хронічних інфекцій. Окремо, цей препарат стимулює загальний та місцевий імунітет, забезпечує стабільність інтерферону в секреті цервікального слизу, має імуномодулюючу дію при всіх видах інфекцій.

Препаратом вибору у жінок з ВЗП в анамнезі є вагілак, який успішно нормалізує мікробіоценоз піхви, попереджує колонізацію слизових оболонок від патогенної флори, підтримує екологічну рівновагу, стимулює захисні властивості бар'єрної функції шийки матки та попереджує висхідний шлях ушкодження плода та плаценти.

Таким чином, до традиційного комплексу лікувально-профілактичних заходів, щодо реабілітації жінок з ВЗП в анамнезі на етапі планування вагітності (гормональна корекція, специфічне лікування інфекцій TORCH-комплексу, антибактеріальна терапія тощо) додатково призначаються наступні препарати: ехінацея композитум С, кіпферон, вагілак, перозон-валеріана для ванн. Оптимальним терміном для використання цих препаратів є заключний етап підготовки до вагітності жінок з ВЗП в анамнезі.

Ехінацея композитум С - комплексний біологічний препарат, який містить 26 компонентів:

- 4-х нозодів (streptococcus, staphylococcus, pyrogenium, grippe),

- 3-ти рослинних компонентів (Echinacea angustifolia D₃, Aconitum D₃, Sanguinaria D₄, Baptisia D₄, Bryonia D₆, Eupatorium perfoliatum D₆, Pulsatilla D₈, Thuja D₈, Phytolacca D₆, Gelsemium D₆, Rhus toxicodendron D₄, Arnica D₄, Euphorbium D₆),

- 6-ти мінеральних компонентів (sulfuricum D₈, hydrargyrum bichloratum D₈, phosphorus D₈, zincum metallicum D₁₀, acidum arsenicosum D₈, argentum nitricum D₈),

- 2-х компонентів тваринного походження (Lachesis D₁₀, hepar sulfuris D₁₀),

- потенційований алопатичний засіб - Cortison D₁₃.

Препарат має виражену імуномодулюючу дію, активує ретикулоендотеліальну систему, регулює захисні механізми психофізіології, активує де-

токсичну функцію печінки, включає нервово-захисні механізми захисту Виробник - Heil, Німеччина

Кіпферон - супозиторії, які є сумішшю комплексного імуноглобулінового препарату, який містить імуноглобуліни G, M, A та чоловічого рекомбінантного α -2 інтерферону

Виробник - ООО "Ферон", Росія

Препарат інгібує внутрішньоклітинні стадії розвитку вірусів, цитомегаловірусів, хламідій, мікоплазм, діє на бактерії. Має імуномодуючі властивості як для системного, так і для місцевого імунітету

Вагілак - біопрепарат, який містить

Lactobacillus ramnosus

Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus

Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus

Лактоза, стеарит магнезії, аскорбінова кислота

Виробник - "Institut Rosell Inc." Канада

Лактобацили колонізують епітеліоцити піхви, запобігають контамінації піхвового тракту екзогенними мікроорганізмами, обмежують зростання умовно-патогенної флори, підтримують низький РН піхвового середовища, продукують бактеріоцини та бактеріоциноподібні речовини (лізоцим, лактоцидин, ацидолин, лактоцини)

Препарат здійснює імуностимулюючу дію (активація макрофагів, підвищення рівня імуноглобулінів, особливо секреторного імуноглобуліну А)

Перозон-валеріана - рідкий концентрат для лікувальних ванн, 100мл екстракту містить 2,1г валеріани. Виробник - Шпітцнер Арцнайміттельфаabrik, Еттлінген, Німеччина

Основної діючою речовиною препарату є ефірне масло, яке містить валеріаново-борнеоловий ефір та ізовалеріанову кислоту, які регулюють нервові процеси, зменшують спазми гладкої мускулатури, нормалізують артеріальний тиск

Доповнюючи традиційну терапію ехінацеєю композитум С, кіпфероном, вагілаком та валеріановими ваннами ми розриваємо коло основних патогенетичних механізмів, щодо виникнення ВЗП, сприяємо нормалізації гомеостазу у цих жінок та забезпечуємо фізіологічний перебіг наступної вагітності

При виборі препаратів було враховано імовірність їх фізико-хімічної та фармакологічної взаємодії та відсутність побічної дії на організм жінок

Спосіб реабілітації жінок в ВЗП в анамнезі здійснюється таким чином

Напередодні планованої вагітності за 1 - 2 місяці призначається *Echinacea compositum* по 2мл внутрішньом'язово один раз на добу на протязі тижня, потім препарат додавали 3 рази на тиждень, потім - 2 рази на тиждень і 1 раз на тиждень. Кіпферон призначають інтравагінально в дозовій дозі 2мли МО в два прийоми через 12 годин на протязі 10 днів

Вагілак призначають курсом на 10 діб - по одній капсулі в піхву на ніч після проведення курсу кіпферону

Бальнеотерапію з застосуванням перозон-валеріани проводили на протязі двох тижнів по 10мл на одну ванну. Тривалість процедури 10 - 20 хвилин, температура води 34 - 37°C

Критеріями ефективності застосованої реабі-

літації жінок з ВЗП в анамнезі на етапі планування вагітності були їх вплив на клінічний стан жінок, показники системного імунітету, сироваткового інтерферону, показники локального імунітету цервікального слизу шийки матки, мікробіоценоз статевих шляхів, а також показники тесту Спілберґера в модифікації Боброва (1988р.)

Суть способу, що заявляється, підтверджується наступним прикладом

Приклад Корнющенко О.Ю., 29 років, № історії 219

Діагноз при першому звертанні: хронічний аднексит, фіброміома матки, обтяжений акушерський анамнез

З анамнезу з'ясовано, що жінка мала порушення менструальної функції з наявністю передменструального синдрому, часто рецидивуючі запальні процеси статевих шляхів. У жінки було чотири вагітності: перші дві вагітності закінчилися медичними абортами, дві другі вагітності закінчилися внутрішньоматковою загибеллю плода в термінах 7 - 8 тижнів

При обстеженні встановлено наявність токсоплазмозу, діагностичних титрів цитомегаловірусної інфекції, а також високий титр імуноглобулінів G до вірусу герпесу II типу. При бактеріологічному дослідженні були виявлені *Staphylococcus aureus* 10^6 , *Streptococcus viridans* 10^2 , *Candida albicans* 10^4 , *Klebsiella* (мізерний піст)

Окремо бактеріологічне дослідження визначило наявність гарднерелл та ключових клітин, РН піхви було 7,5, аміновий тест (+), лактобацили - одиниці

Кольоцитологічні дослідження

7 день циклу: пласт ++, ІС 0 / 70 / 30, ІК 28 %, ІЕ - 24 %, лейкоцити +, кокки (+++) 14 д. циклу: пласт ++, ІС 0 / 39 / 61, ІК - 57%, ІЕ - 59%, кокки (+) 21д. циклу: клітинні елементи відсутні. В полі зору присутні еритроцити (менструація). Заключення: двохфазний менструальний цикл, недостатність обох фаз циклу, зниження естрогенної насиченості

Імунологічні дослідження

Лейкоцити - $4,83 \times 10^9$, лімфоцити - $1,20 \times 10^9$, $CD_3(+)$ - $0,71 \times 10^9$, $CD_{19}(+)$ - $0,16 \times 10^9$, $CD_{16/56}(+)$ - $0,27 \times 10^9$, $CD_4(+)$ - $0,31 \times 10^9$, $CD_8(+)$ - $0,51 \times 10^9$

Отримані дані свідчать, що у цієї жінки є нестача Т-лімфоцитів та хелперно/індукторних клітин (зниження CD_3 та CD_4 - лімфоцитів), а також підвищення вмісту супресорів/цитотоксиків та нульових клітин

При обстеженні цервікального секрету шийки матки у цієї жінки виявлено: Іg G - 0,44г/л, Іg A - 0,10г/л, Іg M - відсутні, S - ІgA - 0,22г/л, лізоцим - 0,09г/л, C_3 - компонент компліменту - не визначається. Таким чином, у цієї жінки є низький рівень S - ІgA при підвищеному рівні Іg G, а також низькі показники неспецифічних факторів захисту

Показник сироваткового інтерферону дорівнював 15,6ОД. Оцінка психоемоційного стану за тестами ЧД Спілберґера в модифікації Боброва 1988р. свідчить про дуже високий рівень актуальності тривожності (V-клас) з низьким рівнем функціональних можливостей психічної адаптації, тобто, оцінка по балах у цієї жінки відповідно тесту була 114. Для неї було характерне почуття напруженос-

ті, неспокою, скутість м'язів, концентрація на дійсності, невдоволеність собою, замкнутість в собі

Проведене комплексне лікування мало позитивний вплив як за клінічними даними, так і за показниками лабораторного обстеження

З початку проведено поетапне лікування інфекцій TORCH-комплексу, протизапальна терапія та регуляція менструального циклу традиційними засобами. На другому етапі було призначено ехінацея композитум С - 2мл в/м'язово один раз на добу на протязі тижня кожен день, потім - 3-й рази на тиждень, потім - два рази на тиждень і один раз на тиждень. З початком лікування цим препаратом призначали кіперферон в свічках в піхву два рази на добу через 12 годин на протязі 10 діб. Потім призначено вагілак по одній капсулі один раз на добу на ніч. Паралельно з вагілаком було рекомендовано бальнеотерапію з використанням перозонвалеріани по 10мл на одну ванну протягом 20 хвилин, $t = 37^{\circ}\text{C}$, бажано проводити лікування в першій половині дня.

Динаміка результатів клініко-лабораторних досліджень свідчила про нормалізацію гормонального стану жінки: концентрація естріолу та прогестерону становила відповідно 1,2 та 5,07нмоль/л, показники кольпоцитології на 21 день циклу також покращились (поверхневі клітини - 33,6 %, КІ - 27,2 %, ЕІ - 24,8 %).

Позитивні зміни мали місце і в стані систем імунітету. Так збільшилась абсолютна кількість Т-лімфоцитів (СД3) та хелперів/індукторів (СД4) ($1,7 \times 10^9$ та відповідно $0,91 \times 10^9$), тобто ці дані наближаються до норми.

Після комплексного лікування нормалізувала-

ся концентрація S - Ig A відносно стану до лікування (0,59г/л), знизилась концентрація імуноглобуліна G (0,31г/л), хоча цей показник ще був високим. Позитивним було визначення неспецифічних факторів захисту: С3 - компоненту компліменту та лізоциму (0,09 та відповідно 0,2г/л). Показник сироваткового інтерферону становив 4,63МО, що відповідає нормі. При бактеріологічному дослідженні виявлявся епідермальний стафілокок в низькій концентрації, аналіз виділень - друга ступінь чистоти. Обстеження на інфекції TORCH-комплексу свідчило також про позитивний вплив лікування: мало місце зниження титрів Ig G, але вони існували, це можливо пояснити, що Ig G відносяться до довгоциркулюючих.

Необхідно відмітити покращення психоемоційного стану жінки, тобто мало місце підвищення настрою, психічної та фізичної активності, яка була спрямована на позитивне закінчення планованої вагітності, що підтверджено тестами Спілбергера та Люшера.

Комплексна реабілітація жінки напередодні планованої вагітності сприяла виникненню вагітності, яка закінчилась народженням здорового хлопчика $m - 3500\text{гр}$, $l - 53\text{см}$. Вони були виписані додому у задовільному стані.

Лікувально-профілактичні заходи по реабілітації жінок з ВЗП в анамнезі на етапі планування вагітності з урахуванням етіопатогенезу були проведені у 50 жінок. Всі жінки, що мали підготовку до вагітності та нагляд протягом вагітності мали сприятливий перебіг вагітності та народили здорових дітей.