



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61403 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00
A61K 35/30 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У РАННІ ТЕРМІНИ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

1

2

(21) u201012350

(22) 19.10.2010

(24) 25.07.2011

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, БІЧЕВСЬКА РОЗА ГАЗИЗЯНІВНА, GERMANOV VOLODIMIR TIMOFIYOVICH

(73) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, БІЧЕВСЬКА РОЗА ГАЗИЗЯНІВНА, GERMANOV VOLODIMIR TIMOFIYOVICH

(57) 1. Спосіб профілактики невиношування вагітності у ранні терміни у жінок з патологією гепатобіліарної системи, що включає введення спазмолітиків та гормональну корекцію, який **відрізняється** тим, що додатково вводять глутаргін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін по 0,25 г (1 таблетка) тричі на день усередину після вживання їжі протягом 30-40 діб.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме способів лікування та профілактики патології печінки та жовчовивідних шляхів.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана зі значною поширеністю патології печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ) у жінок в сучасних умовах, особливо в регіонах з великим рівнем екологічних забруднень довкілля, та недостатньою розробкою способів профілактики цього захворювання. Частота не виношування вагітності у ранні терміни протягом останнього часу стабільно складає 5-20 %, причому у жінок з наявністю соматичної патології цей процент суттєво зростає, зокрема з патологією печінки. Порушення метаболічних процесів призводить до біохімічних та патофізіологічних змін у печінці, що також зумовлено дією токсинів. Не виношування вагітності у ранні терміни пов'язано із змінами імунобіологічної реактивності (Радыш Т.В. Иммуитет и беременность: современные представления иммунопато-физиологии, иммунодиагностики и иммунотерапии привычного невынашивания беременности // Здоровье женщины. - 2005. - №1(21). - С. 65-68). Тому удосконалення профілактики не виношування у ранні терміни з хронічною патологією ЖВШ є важливою для практичної медицини.

Існує спосіб профілактики не виношування вагітності з наявністю патології печінки та ЖВШ шляхом призначення відповідної дієти та есенціальних фосфоліпідів (Вдовиченко Ю.П., Козодой А.В. Профилактика невынашивания и недонашивания

у женщин старших возрастных групп с патологией печени и желчевыводящих путей // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - №2 (20). - С. 50-52). До недоліків прототипу відноситься - не забезпечується профілактика не виношування вагітності у ранні терміни з хронічною патологією гепатобіліарної системи оскільки препарати есенціальних фосфорліпідів не ліквідують клініко-лабораторні ознаки вторинного імунodefіциту

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності профілактики не виношування вагітності у ранні терміни з наявністю патології печінки та ЖВШ.

Для цього авторами пропонується призначати жінкам із наявністю на патологію гепатобіліарної системи український препарат глутаргін, який володіє гепатозахисними, детоксикуючими та імунотонічними властивостями.

Ця пропозиція базується на встановленій авторами в клінічних умовах закономірності, що введення глутаргину при невиношуванні вагітності у ранні терміни у жінок з наявністю гепатобіліарної патології обумовлює детоксикуючу дію, а також сприяє нормалізації імунологічних показників, зокрема зменшенню вираженості імунотоксичних реакцій.

Спосіб здійснюється таким чином: жінкам з гепатобіліарною патологією для профілактики не виношування вагітності призначають спазмолітики та гормональну корекцію та додатково вводять вітчизняний препарат глутаргін по 0,25 г (1 таблет-

(13) U

(11) 61403

(19) UA

ки) тричі на день усередину після вживання їжі протягом 30-40 діб.

При розробці заявленого способу профілактики не виношування вагітності у ранні терміни у жінок з патологією гепатобіліарної системи, було обстежено дві групи жінок - перша (68 осіб), яка отримувала лікування згідно із заявленим способом, та друга (60 осіб), що лікувались за допомогою способу - прототипу, тобто без введення жінкам глутаргіну. Обидві групи обстежених були рандомізовані за статтю, віком хворих та терміном вагітності та проявами гепатобіліарної системи.

При проведенні лабораторного обстеження хворих обох груп встановлено, що заявлений спо-

сіб має суттєві переваги перед існуючим (прототипом), які полягають у поліпшенні функціональних проб печінки та імунологічних показників - зменшення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) з нормалізацією їх молекулярного складу.

Проведення загальноприйнятого лабораторного обстеження щодо функціональних проб печінки дозволило встановити, що в першій групі хворих більш швидко нормалізувалися біохімічні показники, такі як білірубін, тимолова проба, активність амінотрансфераз сироватки крові (АлАТ та АсАТ) (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив Заявленого Способу профілактики не виношування вагітності на функціональні проби печінки у жінок з патологією гепатобіліарної системи (M±m)

Клінічні показники	Обстежені жінки		P
	заявлений спосіб (n=68)	існуючий спосіб (n=60)	
Тривалість збереження (діб):			
- гіпербілірубінемії	7,9±0,6	14,5±0,9	<0,01
- підвищеного рівня прямого білірубину	10,8±0,7	17,6±1,1	<0,01
- тимолової проби	9,9±0,8	18,5±1,0	<0,01
- активності АлАТ	12,8±0,9	23,Ш, 6	<0,01
- активності АсАТ	13,2±1,0	23,0±1,8	<0,01

Нормалізація загального рівню білірубіна відмічена в першій групі на 6,6±0,2 доби раніше, фракції прямого (пов'язаного) білірубину - на 6,8±0,3 доби раніше, показника тимолової проби - на 8,6±0,4 доби, активності АлАТ - на 10,3±0,3 доби та АсАТ - на 9,8±0,3 раніше. Отже, проведення лабораторного обстеження з вивченням в динаміці функціональних проб печінки, дозволило встановити, що в першій групі більш швидко та в більшо-

му відсотковому відношенні відмічена нормалізація печінкових проб, що свідчить про позитивний вплив заявленого способу профілактики на стан печінкової паренхіми.

Для більш детального патогенетичного обґрунтування заявленого способу нами було досліджено низка додаткових імунологічних показників, а саме концентрація ЦІК та їх молекулярний склад (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого способу профілактики не виношування вагітності у ранні терміни на показники ЦІК (M±m)

Показники ЦІК	норма	Обстежені хворі		P
		заявлений спосіб (n=68)	існуючий спосіб (n=60)	
ЦІК загальн., г/л	1,88±0,03	<u>3,15±0,06***</u> 1,79±0,05	<u>3,13±0,02***</u> 2,35±0,09*	<u><0,05</u> <0,05
в тому числі: великомолекулярні, % г/л	46,6±2,0	<u>26,5±1,8***</u> 43,0±1,5	<u>27,1±1,9**</u> 31,9±1,6*	<u><0,05</u> <0,05
	0,88±0,04	0,81±0,04 0,86±0,04	0,83±0,05 0,75±0,03	≥0,1 >0,1
середньо молекулярні, % г/л	31,5±1,6	<u>44,6±1,5**</u> 32,5±1,4	<u>48,7±1,7**</u> 42,1±1,5*	<u><0,05</u> <0,05
	0,59±0,03	<u>1,46±0,05***</u> 0,67±0,03	<u>1,43±0,05***</u> 0,99±0,04**	<u><0,05</u> <0,05
дрібномолекулярні, % г/л	21,9±1,3	<u>28,9±1,1*</u> 19,6±1,1	<u>28,3±1,2*</u> 25,9±1,2	≥0,1 >0,1
	0,41±0,02	<u>0,61±0,03***</u> 0,47±0,02*	<u>0,69±0,03***</u> 0,61±0,03*	≥0,05 >0,05

Примітка: у чисельнику показники до лікування, у знаменнику – на 15-20-ту добу від початку лікування.

Імунологічні дослідження, показали, що до початку профілактичних заходів відмічено підвищення рівня ЦІК на тлі істотних зсувів співвідношення фракцій з різною константою седиментації. Було встановлено, що в обох групах жінок з патологією гепатобіліарною патологією до початку проведення лікування, відмічалися однотипові зсуви з боку вивчених імунологічних показників, а саме збільшення загальної концентрації ЦІК - в середньому в 1,6 разів в обох групах ($P < 0,01$). При дослідженні молекулярного складу ЦІК у обстежених жінок з патологією гепатобіліарної системи, встановлено, що зростання рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій, як відсоткового вмісту, так і абсолютної кількості даних показників. Дійсно, концентрація саме найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції ЦІК у жінок першої та другої груп до початку проведення профілактичних заходів була підвищена в середньому в 2,4 рази відносно показника норми ($P < 0,01$). Підвищувалася також концентрація дрібно-молекулярної фракції імунних комплексів - у середньому в 1,5 рази в абсолютному вирахованні відносно норми, що складає $0,4 \pm 0,02$ г/л у вагітних з патологією гепатобіліарної системи (таблиця 2).

У жінок першої групи після завершення курсу профілактичного лікування за допомогою глутаргіну (згідно заявленого способу) при повторному імунологічному обстеженні відмічена чітко виражена позитивна динаміка вивчених показників, а саме концентрація середньомолекулярних ЦІК та дрібномолекулярних - істотно знизилися, що свідчило про зменшення в них активності імуноконкомплексних реакцій. У другій групі позитивна динаміка ЦІК та їхнього молекулярного складу була суттєво менш виражена. У цих жінок після завершення курсу існуючого способу-прототипу зберігалось вірогідне підвищення загальної концентрації ЦІК, у середньому в 1,2 рази відносно норми ($P < 0,01$) та в 1,3 рази відносно загальної концентрації ЦІК у хворих першої групи обстежених ($P < 0,05$). Крім того, у хворих другої групи зберігався дисбаланс у фракційному складі ЦІК. Вміст середньомолекулярних фракцій імунних комплексів був у другій групі в 1,7 рази вище норми ($P < 0,01$) та вміст дрібномолекулярної - в рази вище норми в середньому в 1,5 рази вище показника норми, в той час як в першій групі фракційний склад імунних комплексів нормалізувався.

Отже, отримані дані свідчать, що використання глутаргіну в курсі лікування вагітних жінок з патологією гепатобіліарної системи, для профілактики не виношування сприяє нормалізації як загальної концентрації ЦІК, так і їхнього молекулярного складу, поперед усього, забезпечує зниження вмісту у крові найбільш патогенної середньомолекулярної фракції імунних комплексів.

Таким чином, використання заявленого способу профілактики не виношування вагітності у ранні терміни у жінок з патологією гепатобіліарної системи сприяє досягненню задачі корисної моделі та є патогенетично обґрунтованим.

Приводимо конкретний клінічний приклад використання заявленого способу.

Хвора К., 27 років, поступила в стаціонар 30.10.2005 року - вагітність 9 тижнів з ймовірністю не виношування вагітності. Жінка скаржилася на загальну слабкість, нездужання, тяжкість в правому підребер'ї, нудоту, що переважно виникає після вживання смаженої або жирної їжі, відчуття гіркоти у роті, одноразове блювання, помірний метеоризм. За три роки відмічає самовільний аборт у термін 10 тижнів.

Із анамнезу встановлено, що 5 років тому, при лабораторно-інструментальному обстеженні (скаржилася на періодично виникаючу нудоту, тяжкість у правому підребір'ї) було встановлено наявність хронічного некалькульозного холециститу, а 2 роки тому - стеатогепатит.

Об'єктивно: загальний стан вагітної середнього ступеню тяжкості, свідомість ясна, в'яла, астенозована. Дихання над поверхнею легень аускультативно везикулярне, хрипів немає, частота дихальних рухів 17 в 1 хвилину. Серцева діяльність ритмічна, тони ясні, чисті. Пульс 72 удари в хвилину, АТ 110/70 мм рт. ст. Язик вологий, обкладений жовтуватим нальотом у корню, ротоглотка чиста. При об'єктивному обстеженні встановлено наявність болю у правому підребер'ї, позитивний симптоми Ортнера. Печінка до 1 см виступає з-під по краю реберної дуги, безболісна при пальпації, еластична. Пальпація в проекції підшлункової залози не болюча. Селезінка звичайних розмірів. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Стілець схильний до закріплів. Сеча світла, діурез не порушений.

Загальний аналіз крові: Ер. $4,8 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 128 г/л, Л. - $10,5 \cdot 10^9/л$, е. - 2 %, п. - 4 %, с. - 58 %, л. - 21 %, м. - 3 %. ШОЕ - 17 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір жовтий, реакція слабокисла, питома вага 1012, цукор та білок не виявлено. Біохімічний аналіз крові: білірубін 20,5 мкмоль/л, прями - 8,5 мкмоль/л, непрямий - 12 мкмоль/л, АлАТ - 1,42 ммоль/л-год., АсАТ - 1,13 ммоль/л, тимолова проба - 5 одиниць.

При імунологічному обстеженні: ЦІК - 3,01 г/л, середньомолекулярні ІК - 1,23 г/л, дрібномолекулярні ІК - 0,86 г/л. Таким чином, у хворого Е. відмічається порушення імунологічного гомеостазу.

За даними УЗД органів черевної порожнини виявлено збільшення об'єму жовчного міхура з підвищеною його скоротливістю; відмічалось потовщення стінки жовчного міхура до 5 мм. Паренхіма печінки з підвищеною луноцилістністю, однорідна. Заключення: стетатогепатит, гіпертонічно-гіперкінетична дискінезія жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Хворій К. додатково до комплексу загальної прийнятого лікування було призначено глутаргін по 1 табл. (0,25 г) тричі на добу на протязі 40 днів.

Під дією профілактичного лікування стан хворої покращився, наприкінці другого тижня, що проявилось зникненням тяжкості в правому підребер'ї, зникненням болючості при пальпації епігастральної області, зникнення нудоти, нормалізацією апетиту. Повторний огляд після завершення лікування: загальний стан хворого задовільний, ймовірність не виношування зникла.

Повторний біохімічний аналіз крові (після завершення лікування): білірубін 18,0 мкмоль/л, прямий - 6,5 мкмоль/л, непрямий - 11,5 мкмоль/л, АлАТ - 0,42 ммоль/л·год., АсАТ - 0,55 ммоль/л, тимолова проба - 3 одиниць.

При імунологічному обстеженні на момент завершення лікування: ЦІК - 1,92 г/л, середньомолекулярні ІК - 0,61 г/л, дрібномолекулярні ІК - 0,51 г/л.

Диспансерний нагляд протягом 12 місяців дозволив встановити - жінка народила дитину у строк, загострення гепатобілярної патології не було.

Таким чином, як видно із вищенаведених прикладів, призначення глутаргіну сприяє покращенню нормалізації імунологічних показників, що робить їх застосування патогенетично виправданим та клінічно ефективним. Спосіб не потребує використання дефіцитних та дорогих медикаментів; він виходить з застосування ліків вітчизняного виробництва, які є в достатньої кількості в аптечній мережі України та доступні за ціною.

Таким чином, винахід є корисним, та може широко використовуватися у клінічній практиці.