

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема до гінекології, ендоскопічної хірургії та репродуктології, і може бути використаний в клініках, що мають ендоскопічне обладнання, для лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників.

Безпліддя у шлюбі складає від 10 до 30%, причому на долю жіночого безпліддя припадає від 47 до 87% (за різними даними). Питома вага ендокринного безпліддя серед жінок становить 20-50%. Частота пухлиноподібних захворювань яєчників серед ендокринного безпліддя складає 30-70%.

Відомий спосіб лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників (Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С. Результати лапа-роскопии у пациенток с синдромом поликистозных яичников, перенесших хирургические методы лечения // Акушерство и гинекология. - 1990. - №7. - С.63-66), який полягає в проведенні хірургічного стимулювання овуляції - лапароскопічної клиноподібної резекції яєчників обсягом до 2/3 частин яєчника.

Недоліком відомого способу є значне ушкодження фолікулярного резерву яєчників внаслідок видалення значної частини яєчника, недостатньо високий відсоток настання вагітності після лікування.

Відомий спосіб лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників (Пат. України №45886А, МПК⁶ А61В17/00, 2002, Бюл. №4), який обрано за прототип, бо він є найближчим до способу, що заявляється, по суті та досягнутому технічному результату і включає доопераційне трьохмісячне лікування антиандрогеном "Діане-35", ендохірургічне стимулювання овуляції, післяопераційну корекцію гормонального статусу дексаметазоном та дюфастоном, медикаментозне стимулювання овуляції кломіфеном, в разі необхідності оптимізацію висоти та якості ендометрія внутрішньом'язовим фолікуліном, ін'єкції овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну. При відсутності вагітності за відомим способом проводять повторні 2-3 курси стимулювання овуляції кломіфеном.

Недоліком відомого способу є недостатня ефективність лікування через пригнічення імунітету.

В основу винаходу поставлено задачу в способі лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників шляхом комплексної корекції імунітету забезпечити підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок. Після лікування за способом, що заявляється, вагітність настає в 60% випадків проти 37% за прототипом.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників, який включає ендохірургічне стимулювання овуляції, корекцію гормонального статусу, медикаментозне стимулювання овуляції, новим є те, що додатково в післяопераційному періоді здійснюють корекцію імунного статусу організму пацієнтки шляхом проведення курсу плазмаферезу (ПА) і прийому препаратів "Імуноглобулін людини нормальний" та "Ехінацея композитум С".

Ще однією відмінністю способу, що заявляється, є те, що курс ПА включає 1-5 сеансів безперервного фільтраційного ПА з перервами між сеансами в 1-2 дні.

Іншою відмінністю способу, що заявляється, є те, що вводять одну терапевтичну дозу препарату "Імуноглобулін людини нормальний" на 3 дні, причому на курс призначають 3 внутрішньом'язові ін'єкції.

Відмінністю способу, що заявляється, є також те, що препарат "Ехінацея композитум С" вводять внутрішньом'язово в терапевтичних дозах 2-3 рази на тиждень протягом 3-4 тижнів.

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого можна досягти при його реалізації, існує причинно - наслідковий зв'язок.

Головною причиною недостатньої ефективності лікування безпліддя за відомим способом-прототипом є відсутність імункорекції. За даними досліджень вчених, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) існує виражений дисбаланс в імунній системі, а також наявність автоімунних процесів. Чинниками порушення імунітету у пацієнток з безпліддям при пухлиноподібних захворюваннях яєчників є довготривалий прийом гормональних препаратів (як при лікуванні за прототипом), прийом негормональних хіміопрепаратів (антибіотиків та інших засобів для лікування запальних гінекологічних захворювань, тощо), автоімунні захворювання, алергійні реакції, хронічний психоемоційний стрес, викликаний безпліддям та довготривалим лікуванням від нього, проживання в екологічно забрудненій місцевості, тощо.

Щоб успішно ліквідувати порушення імунітету у пацієнток з безпліддям при пухлиноподібних захворюваннях яєчників за способом, що заявляється, після ендохірургічного стимулювання овуляції, корекції гормонального статусу, медикаментозного стимулювання овуляції пропонують курс комплексної корекції імунітету, а саме:

- механічне виведення із організму жінки з безпліддям при пухлиноподібних захворюваннях яєчників автоімунних комплексів та неспецифічних антитіл (АТ), циркулюючих імунних комплексів (ШК) та токсичних речовин, покращання мікроциркуляції в кров'яному руслі за рахунок керування гемодельюцією шляхом проведення безперервного фільтраційного ПА;

- замісну імунотерапію введенням препарату "Імуноглобулін людини нормальний";

- стимулювання власного імунітету введенням імуномодулятора рослинного походження - препарату "Ехінацея композитум С".

Для перевірки ефективності лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників за винаходом авторами були проведені клінічні дослідження. Під спостереженням знаходилися 120 пацієнток з даною патологією. Всі безплідні жінки були оглянуті гінекологом-ендокринологом, їм провели ультразвукові дослідження (УЗД), тестування гормонального та імунного статусу. Всі відібрані пацієнтки мали пухлиноподібні утворення в яєчниках (кісту чи полікістоз), порушення гормонального та імунного статусу. Після ендохірургічного стимулювання овуляції, корекції гормонального статусу, медикаментозного стимулювання овуляції, всі пацієнтки прийняли курс комплексної корекції імунітету за способом, що заявляється. Після проведеного лікування вагітність настала у 72 зі 120 пацієнток, що складає 60 %. Ці показники ефективності переважають такі ж при лікуванні за способом-прототипом. Ефективність лікування за прототипом складає 37% (Пат. України №45886А, МПК⁶ А61В17/00, 2002, Бюл. №4). Окрім того, нормалізація імунного статусу у жінок з пухлиноподібними захворюваннями яєчників, які лікуються від безпліддя за способом, що заявляється, знижує онкологічний ризик, ефективніше відбуваються регенераційно-репараційні процеси в післяопераційному періоді та в разі наявності запальних захворювань геніталій. Підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок з пухлиноподібними захворюваннями яєчників за способом, що заявляється, пояснюється комплексним підходом до нормалізації імунного статусу: видалення токсинів, автоантігенів, ЦІК, введення імуноглобулінів (Іg), стимулювання власного імунітету. В сполученні з корегуванням гормонального статусу, ендохірургічного та

медикаментозного стимулювання яєчників нормалізація імунного статусу призводить до різкого підвищення ефективності лікування (на 23% порівняно з прототипом).

Спосіб лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників, що заявляється, здійснюють наступним чином.

Пацієнткам з безпліддям та пухлиноподібними захворюваннями яєчників -кістами, СПКЯ - проводять за відомою методикою (Пат. України №45886А, МПК⁶ А61В17/00, 2002, Бюл. №4) ендокхірургічне стимулювання овуляції з виконанням мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістознозмінених яєчників, корекцію гормонального статусу препаратами "Діане-35" (в доопераційному періоді по 1 таблетці на добу протягом трьох місяців з перервами в 7 днів після кожних 21 дня терапії). Після операції призначають "Десаметазон" (0,00025г один раз на добу протягом місяця), "Дюфастон" (через 16 днів після операції по 10 мг тричі на день протягом 10 днів), медикаментозне стимулювання овуляції препаратом "Кломіфен" (50мг двічі на добу протягом 5 діб). Після ехографічного контролю розвитку фолікула та ендометрія при необхідності призначають ін'єкції 0,1%-го масляного розчину "Фолікуліну" (по 0,5-1мл з 8 по 12 день менструального циклу) та "Хоріонічного гонадотропіну" (1 овуляторну дозу в 10000ОД).

До та після проведеного лікування винахід передбачає виявлення відхилень в імунному статусі та його корекцію шляхом проведення курсу ПА і прийому препаратів "Імуноглобулін людини нормальний" та "Ехінацея композитум С". Курс ПА включає 1-5 сеансів безперервного фільтраційного ПА з перервами між сеансами в 1-2 дні. Для імунозамісної терапії використовують препарат "Імуноглобулін людини нормальний", терапевтичну дозу (4,5мл) якого вводять один раз на 3 дні, причому на курс призначають 3 внутрішньом'язові ін'єкції. Препарат "Ехінацея композитум С" вводять внутрішньом'язово в терапевтичних дозах (2,2мл) 2-3 рази на тиждень протягом 3-4 тижнів.

Дослідним шляхом доведено, що оптимальним є режим виконання ПА: 1-5 сеансів безперервного фільтраційного ПА з перервами між сеансами в 1-2 дні. Дози і режими прийому препаратів відповідають терапевтичним дозам і режимам, рекомендованим фірмами-виробниками.

Імунологічні дослідження здійснюють за відомою методикою (Д.К. Новиков, В.И. Новикова. Оценка иммунного статуса. - Москва - Витебск, 1996. - 281с.). ПА виконують за допомогою апарата для безперервного фільтраційного мембранного ПА з торговою маркою «Гемос-ПФ» (НПП «Биотех» МЗО РФ). Для лікування використовували препарати "Ехінацея композитум С" виробництва фірми Heel (ФРН) та "Імуноглобулін людини нормальний" виробництва "Биомед им. И.И. Мечникова" (РФ).

Конкретні приклади реалізації способу лікування безпліддя при пухлиноподібних захворюваннях яєчників, що заявляється.

Приклад 1. Хвора С., 24 років, поступила до клініки для лікування безпліддя з діагнозом: безпліддя І (первинне) протягом 6 років, СПКЯ.

У хворої С. хронічна ановуляція. За останній рік у неї було всього 3 менструальних цикли. Тестування стану хворої С. в клініці показали: масоростовий індекс становить 27кг/м^2 (в нормі - $18-25\text{кг/м}^2$), гірсутне число - 9 (в нормі - 4). За даними УЗД об'єм правого яєчника дорівнює $10,1\text{см}^3$, лівого - $12,3\text{см}^3$. По периферії яєчника спостерігаються множинні рідинні включення величиною до 10мм в діаметрі, гіперехогенна строма. В клініці хворої С. при тестуванні на 7-й день менструального циклу визначили порушення імунного статусу. Показники імунологічного профілю занесені в таблицю 1.

Дані імунологічного тестування хворої С. до та після лікування за способом, що заявляється.

Таблиця 1

Найменування показника	Показники імунного статусу		
	до лікування	норма	після лікування
ЦІК, ОД	85	4-70	68
IgG, г/л	11,57	8,0-14,3	13,5
IgA, г/л	1,99	1,00-2,60	2,10
IgM, г/л	1,68	0,47-1,37	1,23
Комплемент, ОД	33	35-65	52
СД25+, %	8	10-19	12
СД3+, %	68	69-85	76
СД4+, %	16	23-47	23
СД8+, %	15	16-32	20
СД22+, %	9	10-17	12
СД16+, %	7	10-19	12
СД16/СД8+	1,1	0,9-2,5	1,1
АТ IgG до фосфоліпідів, МО/мл	5,2	0	4,0
АТ IgM до фосфоліпідів, МО/мл	7,1	0	2,38
АТ до β_2 -глікопротеїну-1, МО/мл	4,48	0	1,58

Протягом трьох місяців до ендокхірургічного стимулювання овуляції хвора С. прийняла курс антиандрогенної терапії препаратом "Діане-35" - по 1 таблетці на добу протягом трьох місяців з перервами в 7 днів після кожних 21 дня терапії. Після цього хворій С. провели ендокхірургічне стимулювання овуляції з виконанням мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістознозмінених яєчників. Після операції призначали "Десаметазон" (0,00025г один раз на добу протягом місяця), "Дюфастон" (через 16 днів після операції по 10мг тричі на день протягом 10 днів). Для нормалізації імунного статусу за винаходом в післяопераційному періоді хвора С. прийняла курс безперервного фільтраційного ПА, який складався з 5 сеансів. Перерви між сеансами становили 2 дні. Курс імунозамісної терапії включав 3 внутрішньом'язові ін'єкції препарату "Імуноглобулін людини нормальний", терапевтичну дозу (4,5мл) якого вводили один раз на 3 дні. Протягом 3 тижнів пацієнтці С. вводили внутрішньом'язово в терапевтичних дозах (2,2мл) тричі на тиждень препарат "Ехінацея композитум С". Після

перевірки гормонального статусу хворої С. їй призначили, починаючи з другого менструального циклу, додаткове стимулювання овуляції препаратом "Кломіфен" (50мг двічі на добу протягом 5 діб). Після ехографічного контролю розвитку фолікула та ендометрія хворій виконували ін'єкції 0,1%-го масляного розчину "Фолікуліну" (по 0,5мл з 8 по 12 день менструального циклу) та "Хоріонічного гонадотропіну" (1 овуляторну дозу в 10000ОД). Після лікування перевірили імунологічний профіль хворої. Він відповідав нормі (табл. 1). Після лікування пацієнтці виконали інсемінування спермою донора, після чого настала маткова вагітність.

Приклад 2. Хвора Е., 20 років, поступила до клініки для лікування безпліддя з діагнозом: безпліддя І протягом 2 років, СПКЯ.

У хворої Е. хронічна ановуляція. За останній рік у неї було 10 менструальних циклів. Тестування стану хворої Е. в клініці показали: масоростовий індекс становить 19кг/м^2 (в нормі - $18-25\text{кг/м}^2$), гірсутне число - 8 (в нормі -4). За даними УЗД об'єм правого яєчника дорівнює $12,6\text{см}^3$, лівого - $14,0\text{см}^3$. На всьому протязі яєчника спостерігаються множинні рідинні включення величиною від 9 до 30мм в діаметрі. В клініці хворій Е. при тестуванні на 7-й день менструального циклу визначили порушення імунного статусу. Показники імунологічного профілю занесені в таблицю 2.

Дані імунологічного тестування хворої Е. до та після лікування за способом, що заявляється.

Таблиця 2

Найменування показника	Показники імунного статусу		
	до лікування	норма	після лікування
ЦІК,ОД	80	4-70	65
IgG, г/л	4,62	8,0-14,3	8,2
IgA, г/л	1,11	1,00-2,60	1,5
IgM, г/л	0,41	0,47-1,37	0,86
СД25+, %	4	10-19	11
СД 3+, %	80	69-85	72
СД4+, %	53	23-47	40
СД 8+, %	12	16-32	21
СД22+, %	8	10-17	12
СД16+, %	5	10-19	11
СД16/СД8+	4,4	0,9-2,5	1,9
АТ IgG до фосфоліпідів, МО/мл	4,9	0	3,5
АТ IgM до фосфоліпідів, МО/мл	6,8	0	2,0
АТ до β_2 -глікопротеїну-1, МО/мл	4,2	0	1,2

Протягом трьох місяців до ендохірургічного стимулювання овуляції хвора Е. прийняла курс антиандрогенної терапії препаратом "Діане-35" - по 1 таблетці на добу протягом трьох місяців з перервами в 7 днів після кожних 21 дня терапії. Після цього хворій Е. провели ендохірургічне стимулювання овуляції з виконанням мікрорезекції яєчників у сукупності з голковим аспіраційним дренажуванням кістознозмінених яєчників. Після операції призначали "Десаметазон" (0,00025г один раз на добу протягом місяця), "Дюфастон" (через 16 днів після операції по 10мг тричі на день протягом 10 днів). Для нормалізації імунного статусу за винаходом в післяопераційному періоді хвора Е. пройшла курс безперервного фільтраційного ПА, який складався з 4 сеансів. Перерви між сеансами становили 1-2 дні. Курс імунозамісної терапії включав 3 внутрішньом'язові ін'єкції препарату "Імуноглобулін людини нормальний", терапевтичну дозу (4,5мл) якого вводили один раз на 3 дні. Протягом 4 тижнів пацієнтці Е. вводили внутрішньом'язово в терапевтичних дозах (2,2мл) двічі на тиждень препарат "Ехінацея композитум С". Після лікування перевірили імунологічний профіль хворої. Він відповідав нормі (табл.2). Вже після другого менструального циклу у пацієнтки Е, настала маткова вагітність.

Приклад 3. Хвора Т., 28 років, поступила до клініки для хірургічного видалення кісти лівого яєчника.

У хворої Т. періодично спостерігаються ановуляторні менструальні цикли. За останній рік у неї було 12 менструальних циклів. Безпліддя протягом 7 років. Тестування стану хворої Т. в клініці показали: масо-ростовий індекс становить 20кг/м^2 (в нормі - $18-25\text{кг/м}^2$), гірсутне число - 4 (в нормі - 4). За даними УЗД об'єм правого яєчника дорівнює 8см^3 , лівого - 113см^3 . В лівому яєчнику анехогенне утворення до 20см^3 в об'ємі. В клініці хворій Т. при тестуванні на 7-й день менструального циклу визначили порушення імунного статусу. Показники імунологічного профілю занесені в таблицю 3.

Дані імунологічного тестування хворої Т. до та після лікування за способом, що заявляється.

Таблиця 3

Найменування показника	Показники імунного статусу		
	до лікування	норма	після лікування
ЦІК,ОД	90	4-70	68
IgE, нг/мл	582,4	0-350	324
IgG, г/л	12,25	8,0-14,3	13,5
IgA, г/л	1,99	1,00-2,60	2,10
IgM, г/л	1,68	0,47-1,37	1,23
да+, %	21	11-16	16
СД25+, %	17	10-19	10
СД3+, %	59	69-85	71
СД 4+, %	37	23-47	41
СД 8+, %	29	16-32	32

CD 22+,%	17	10-17	15
CD16+,%	20	10-19	18
CD16/CD8+	1,3	0,9-2,5	1,3
AT IgG до фосфоліпідів, МО/мл	5,8	0	3,6
AT IgM до фосфоліпідів, МО/мл	7,5	0	2,1
AT до p2-глікопротеїну-1, МО/мл	4,9	0	1,3

Хворій Т. провели ендокірургічне видалення кісти лівого яєчника. Після операції призначали "Десаметазон" (0,00025г один раз на добу протягом місяця), "Дюфастон" (через 16 днів після операції по 10мг тричі на день протягом 10 днів). Для нормалізації імунного статусу за винаходом в післяопераційному періоді хвора Т. прийняла курс безперервного фільтраційного ПА, який складався з 2 сеансів. Перерви між сеансами становили 2 дні. Курс імунозамісної терапії включав 3 внутрішньом'язові ін'єкції препарату "Імуно-глобулін людини нормальний", терапевтичну дозу (4,5мл) якого вводили один раз на 3 дні. Протягом 3 тижнів пацієнтці Т. вводили внутрішньом'язово в терапевтичних дозах (2,2мл) двічі на тиждень препарат "Ехінацея композитум С". Після лікування перевірили імунологічний профіль хворої. Він відповідав нормі (табл.3). Через 3 місяці після операції у пацієнтки Т. настала маткова вагітність.