



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105995** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61K 35/50 (2015.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 10489	(72) Винахідник(и): Козуб Максим Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.10.2015	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.04.2016	ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.04.2016, Бюл.№ 7	вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)

(54) СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ПІЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ МАТКОВИХ ТРУБ ПІД ЧАС ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТРУБНОЇ ВАГІТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнток з синдромом недостатності яєчників після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності здійснюють шляхом введення препарату перед проведенням програми допоміжних репродуктивних технологій. Пацієнткам 2 рази на тиждень вводять в/м кріоекстракт плаценти № 5.

UA 105995 U

Корисна модель належить до області медицини, а саме до акушерства та гінекології, і може бути використана для підвищення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у пацієнток після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності.

5 Частота позаматкової вагітності в Україні складає 15,4 на 1000 вагітностей (Чайка В.К., Носенко Е.Н., Гарсали Р.Б.-Л. Реабилитация репродуктивной функции после органосохраняющих операций по поводу трубной беременности // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, 2008 - Т. 144, часть III. - С. 253-255). Хворі з позаматковою вагітністю складають до 47 % пацієнток, госпіталізованих у стаціонар ургентно (Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Одаленные результаты лечения больных с острыми гинекологическими заболеваниями // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. - М.: ПАНТОРИ, 2005. - С. 272-274).

15 Трумна вагітність складає 93-98,5 % в структурі позаматкової вагітності. Вагітність в інтрамуральній частині маткової труби складає 2 %-4 %, істмічний - 12 %-13,4 %, ампулярний - в 78-83,6 %, воронковий - 3 %-5 %. Трумна вагітність в обох маткових трубах зустрічається з частотою 1:20000 (Чернова И.С., Адамян Л.В., Козаченко А.В. Репродуктивная функция женщин после лечения эктопической беременности // Материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине. - М.: Медиа Сфера, 2009. - С. 263).

20 В 50-82 % випадків у жінок з безпліддям має місце поєднання декількох його видів, при наявності чого трубно-перитонеальне безпліддя становить 43-60 %, ендокринне - 30-40 %, ендометріоз - 25 % (Камінський В.В. Медико-соціальні та законодавчі аспекти медикаментозного абортів в Україні / В.В. Камінський, Н.Г. Прядко // Репродуктивная эндокринология. - 2014. - № 3. - С. 30-35, Козуб М.Н., Козуб Н.И., Климова М.Ю. Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения (обзор литературы) // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: "Інтермед", 2011. - С. 449-458).

30 Однією з причин розвитку синдрому недостатності яєчника (СНЯ) у 32 % пацієнток, прооперованих з приводу трубної вагітності, є видалення однієї маткової труби, що виконується у 61,3 % хворих при хірургічному лікуванні та призводить до погіршення кровопостачання яєчників. Видалення маткових труб у пацієнток з прогресуючою трубною вагітністю виконується при розмірах маткової труби більше 3,5 см та при розриві маткової труби [Соломатина А.Д., Сикорская Н.В., Курбатная О.Н., Затонских Л.В. Особенности интраовариального кровотока после операции на маточных трубах // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. - М.: ПАНТОРИ, 2002. - С. 215-216, Островська С.О. Фактори ризику репродуктивної недостатності після хірургічного лікування позаматкової вагітності // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2010. - С. 737-741].

40 Рецидив трубної вагітності настає у 7-27 % пацієнток, у яких мала місце перша трубна вагітність. Жінки, яким видалені обидві маткові труби, страждають СНЯ з розвитком тяжкої депресії (Козуб М.Н., Козуб Н.И., Климова М. Трубная беременность: этиология, патогенез, психофизиологические и хирургические аспекты ее лечения (обзор литературы) // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: "Інтермед", 2011. - С. 449-458).

45 Ефективність застосування ДРТ у жінок з поєднаним безпліддям, що мали трубну вагітність в анамнезі, не перевищує 30 % (Юзько О.М. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Буковинський медичний вісник. - 2011. - Т. 15, № 3 (59). - С. 135-137).

50 Низька відповідь яєчників в програмах ДРТ є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію зростання по мірі збільшення частки "поганих відповідачів" серед жінок з СНЯ та пізнього репродуктивного віку з безпліддям, що спричиняє зниження ефективності програм ДРТ [Щербина Н.А. Роль овариального резерва в формировании недостаточного ответа яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения / А.Н. Щербина, О.Г. Градиль // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2013. Спец. вып. № 2: "Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии". - М., 2013. - С. 132-135].

55 Незважаючи на поліпшення методик ДРТ, статеві клітини і ембріони, що утворюються в процесі ЕКЗ, піддаються впливу потенційно АФК (активні форми кисню)-індукованими факторами. Оксидативний стрес (ОС) визначається як дисбаланс між окиснювачами (АФК) та антиоксидантним захистом в організмі на користь оксидантів [177 Karande V. A rational approach to the management of low responders in IVF / V. Karande, N. Gleicher // Hum. Reprod. 1999. - Vol.

14, № 7. - P. 1744-1749]. Розвиток оксидативного стресу (ОС) є однією з головних причин дефекту гамет чи порушення розвитку ембріонів. У пробірці ризик розвитку ОС більше, ніж у природних умовах і його негативний вплив може бути підсилений за рахунок відсутності фізіологічних механізмів захисту, відсутності природних антиоксидантів і наявності декількох потенційних джерел АФК. Ці джерела АФК, в ході процедури ЕКЗ, походять ендогенно з гамет або за допомогою екзогенних факторів навколишнього середовища [135 Effect of oxidative stress on male reproduction / A. Agarwal, G. Virk, C. Ong, S. S. du Plessis // World J. Men's Health. - 2014. - Vol. 32, № 1. - P. 1-17]. В ооцитах рівні АФК, коли вони в надлишку, можуть порушити цитоскелет ооцитів, змінити функцію мікротрубочок, викликати розсіювання та хромосомні анеуплоїдії. Ці ефекти АФК значно погіршують результат ЕКЗ. Вагітність, отримана унаслідок ІКСІ, негативно пов'язана з високим рівнем АФК в фолікулярній рідині, але позитивно пов'язана з загальним вмістом в ній антиоксидантів [Rizzo P. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective clinical trial / P. Rizzo, E. Raffone, V. Benedetto // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2010. - Vol. 14, № 6. - P. 555-561].

Відсутність заходів з приборкування АФК, їх ендогенних та екзогенних джерел, в кінцевому рахунку призводить до розвитку ОС, який негативно впливає на ефективність репродуктивних методик і результат вагітності.

Генерації АФК, особливо під час ембріонального розвитку, пов'язані з надмірною активацією геному. Ембріони після успішного запліднення також піддаються впливу високих рівнів АФК, що знижує їх якість і призводить до ризику уповільнення і блоку раннього ембріонального розвитку [Щербина Н.А. Роль овариального резерва в формировании недостаточного ответа яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения / А.Н. Щербина, О.Г. Градиль // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2013. - Спец. вып. № 2: "Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии". - М., 2013. - С. 132-135].

Найбільш близьким до способу відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнок з синдромом недостатності яєчників перед проведенням програми ДРТ, що заявляється, та вибраним за найближчий аналог є спосіб лікування пацієнок із застосуванням мелатоніну ("Спосіб контрольованої стимуляції яєчників при екстракорпоральному заплідненні" / М.О. Щербина, О.Г. Градиль, Т.В. Горбач // Патент на корисну модель № 93782 від 10.10.2014 р.), що дозволяє збільшити кількість ооцитів, покращити ступінь їх зрілості та якості, коефіцієнт запліднення та збільшити рівень клінічних вагітностей у хворих на безпліддя жінок з низьким овариальним резервом на 55,3 %.

Недоліком вище зазначеного способу є те, що його антиоксидантна дія обмежується часом застосування мелатоніну та недостатньою дією на гормональну систему.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнок з синдромом недостатності яєчників після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності, в якому за рахунок зміни препарату, що вводять, досягається зниження оксидантного стресу до та під час виконання ДРТ, вплив на продукції гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, за рахунок чого уникають його негативного впливу на ефективність репродуктивних методик і результат вагітності.

Поставлена задача вирішується в способі відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнок з синдромом недостатності яєчників після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності, який здійснюють шляхом введення препарату перед проведенням програми ДРТ, згідно з корисною моделлю, пацієнткам 2 рази на тиждень вводять в/м кріоекстракт плаценти № 5.

Кріоекстракти плаценти (КП) людини через високий рівень біологічно активних сполук, таких як: білки, пептиди, РНК, ДНК, полідезоксирибонуклеотиди, амінокислоти, ферменти, мікроелементи проявляють антиоксидантну, протизапальну, тромболітичну активність, а також являються стимулюючим агентом репарації тканин [Розанова С.Л. Антиоксидантная активность экстрактов плаценты после низкотемпературного гипотермического хранения / С.Л. Розанова, Е.Д. Розанова, О.А. Нардид, В.Г. Карпенко // Проблемы криобиологии. - 2011. - Т. 21, №3. - С. 291-292]. При експериментальних дослідженнях впливу КП на стан органів и систем лабораторних тварин встановлено, що його введення викликає ревіталізуючий ефект, який проявляється в поліпшенні морфофункціонального стану паренхіматозних органів та підвищенні продукції гормонів [Перчик О.А. Схоронність екстракту плаценти на етапах низкотемпературного збереження та його ефективність при урогенітальних розладах у жінок в клімактерії: Автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.35 "Кріомедицина" / О.А. Перчик. - Харків, 2007-20 с.]

Введення кріоекстракту плаценти у пацієнок з поєднаним безпліддям з видаленими матковими трубами під час хірургічного лікування трубної вагітності до застосування ДРТ сприяє нормалізації продукції гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою системою, підвищує рівень якості життя та знижує рівень оксидантного стресу під час проведення програм.

- 5 Спосіб ілюструє наступний приклад: пацієнтка Л. 32 років, історія хвороби № 466, госпіталізована в 1-е гінекологічне відділення Міського клінічного пологового будинку № 2 м. Харкова 24.03.2015 р. з діагнозом: Синдром передчасної недостатності яєчників. 25.03.2015 р. пацієнтці виконано діагностичну гістероскопію, під час виконання якої взято біопсію ендометрію на 21-й день менструального циклу для її обстеження на наявність рецепторів, у зв'язку з неефективністю 5 програм ДРТ. У 2006 році пацієнтці виконано лапароскопію, видалення маткових труб. При дослідженні рівня гонадотропних гормонів в сироватці крові виявлено в лютеїнову фазу менструального циклу перед гістероскопією: ФСГ - 13,1 мМОд/мл (N=1,5-10,8 мМОд/мл), ЛГ - 7,76 мМОд/мл (N=0,5-19,8 мМОд/мл), пролактин 475,2 мМОд/мл (N=105-548 мМОд/мл), естрадіол 103,9 пг/мл (N=16,6-337,6 пг/мл). У післяопераційний період пацієнтці
- 10 проведено в/м введення кріоекстракту плаценти № 5 та через 2 місяці досліджено рівень вмісту гонадотропних гормонів у сироватці крові в середині менструального циклу та виявлено: ФСГ 4,94 мМОд/мл (N=3,6-20,6 мМОд/мл), ЛГ - 4,11 мМОд/мл (N=4,1-68,7 мМОд/мл), естрадіол 59,9 пг/мл - (N=45,5-528,4 пг/мл). При УЗД обстеженні протягом з 9-го по 15-й день менструального циклу виявлено зростання домінантного фолікулу. Після введення кріоекстракту плаценти
- 20 пацієнтка відмітила поліпшення якості життя. Надалі пацієнтка направлена на програму ДРТ для її проведення з участю сурогатної матері, у зв'язку з відсутністю рецепторів в біопсіях ендометрію.

- 25 Таким чином, запропонований спосіб можливо ефективно використовувати для відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнок з синдромом недостатності яєчників після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 30 Спосіб відновлення репродуктивного здоров'я у пацієнок з синдромом недостатності яєчників після видалення маткових труб під час хірургічного лікування трубної вагітності, який здійснюють шляхом введення препарату перед проведенням програми допоміжних репродуктивних технологій, який **відрізняється** тим, що пацієнткам 2 рази на тиждень вводять в/м кріоекстракт плаценти № 5.

35

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601