



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35092 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 17/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ТРУБНОЇ ВАГІТНОСТІ

1

2

(21) u200805721

(22) 30.04.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) ЧАЙКА ВОЛОДИМИР КИРИЛОВИЧ, UA, НО-
СЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, UA, ГЕРСАЛІ РА-
ШИД БЕН ЛАМІН, UA(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, UA(57) Спосіб органозберігаючого лікування трубної
вагітності шляхом здійснення лапароскопічного
доступу в маткову трубу з плідним яйцем та вико-

нання органозберігаючих втручань, в післяопераційному періоді внутрішньовенного крапельного введення метотрексату в дозі 50 мг/м² поверхні тіла пацієнтки, проведення антибактеріальної, розсмоктувальної, ферментної, гормональної, імуномодуючої, детоксикаційної терапії та фізіотерапевтичних процедур, який відрізняється тим, що додатково за добу до виконання лапароскопічної операції пацієнтці вводять внутрішньовенно крапельно метотрексат в дозі 50 мг/м² поверхні її тіла.

Корисна модель належить до медицини, точніше до гінекології, і може бути використана для лікування трубної вагітності зі збереженням труб у жінок, які хочуть в майбутньому народити дитину.

Трубна вагітність реєструється в 1-6% випадків серед всіх гінекологічних хворих, що надходять у стаціонар [Adhikari S., Blaivas M., Lyon M. Diagnosis and management of ectopic pregnancy using bedside transvaginal ultrasonography in the ED: a 2-year experience // Am. J. Emerg. Med. - 2007. - V.25, №6 - P.591-6]. У структурі ургентної гінекологічної патології частота трубної вагітності досягає 47% [Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Экстренная хирургическая помощь в гинекологии (медико-социальные аспекты) // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - Москва: Пантори, 2003. - С.165-7]. У лікуванні цієї патології використовують:

1) хірургічні методи: радикальний (сальпінгектомія) або консервативний (сальпінгостомія, вищавлювання або аспірація плодового яйця із труби), виконані з застосуванням лапароскопії (ендохірургії) або лапаротомії (відкритої хірургії);

2) медикаментозна терапія, застосовувана системно або місцево;

3) вичікувальна тактика [Elito Junior J., Camano L. Unruptured tubal pregnancy: different treatments for early and late diagnosis // Sao Paulo Med. J. - 2006. - V.124, №6. - P.321-4].

Хірургічне лікування з застосуванням лапаротомії проводять у пацієнток, які мають протипоказання для медикаментозної терапії; в разі неефективності медикаментозної терапії; у пацієнток з

гетеротопічною вагітністю; при розриві труби та з гемодинамічною нестабільністю [Tayal V.S., Cohen H., Norton H.J. Outcome of patients with an indeterminate emergency department first-trimester pelvic ultrasound to rule out ectopic pregnancy // Acad. Emerg. Med. - 2004. - V.11, №9. - P.912-7].

Лапароскопія в порівнянні з лапаротомією (відкритою хірургією) має такі переваги, як низька вартість лікування, скорочення строків перебування в стаціонарі, зниження інтраопераційної крововтрати в 30-40 разів, скорочення терміну здійснення операції, збільшення в 5 і більше разів шансів для виконання органозберігаючих втручань, зменшення обсягу анальгетичного забезпечення, швидше одужання, зниження частоти розвитку спайкового процесу (19% проти 64%) [Третьякова Т.В., Горин В.С., Чевычалова Е.В., Шрамко С.В. Оценка эффективности эндоскопических операций при внематочной беременности // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - Москва: Пантори, 2003. - С.170-1].

Питання про вибір сальпінгектомії чи органозберігаючої операції в кожному випадку вирішують індивідуально. При проведенні органозберігаючих операцій ураховують комплекс факторів: бажання пацієнтки мати в майбутньому дітей, наявність значних морфологічних змін стінки труби (стара позаматкова вагітність; значне витончення маткової труби на всьому протязі плодівмістища), повторної вагітності у матковій трубі, спайкового процесу, локалізацію плодового яйця, чи відбувся розвиток трубної вагітності після пластичних операцій на маткових трубах (там же).

(13) U
(11) 35092
(19) UA

Відомий спосіб органозберігаючого лікування трубної вагітності шляхом застосування вибіркової тактики, коли трубна вагітність піддається резорбції мимовільно шляхом регресії або трубного аборту [Murray H., Baakdah H., Bardell T., Tulandi T. *Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy* // CMAJ. - 2005. - V.173, №8. - P.905-12]. Вибіркову тактику проводять тільки при наявності динамічного трансвагінального сонографічного моніторингу та за умови низьких рівнів β -субодиниці людського хоріогоніну (β -ЛХГ) і прогестерону в сироватці крові пацієнтки. Моніторинг не припиняють аж поки рівень β -ЛХГ не стане нижчим за 15 мМО/мл (норма).

Недоліком відомого способу є досить високий ризик розвитку тяжких побічних ефектів в разі невірної встановлення показань обрання для конкретної пацієнтки саме вибіркової тактики в якості способу органозберігаючого лікування трубної вагітності. Адже відомо, що тільки в 10% випадків трубна вагітність може піддатися мимовільній резорбції (там же).

Відомий спосіб органозберігаючого лікування трубної вагітності шляхом медикаментозної терапії [Erdem M., Erdem A., Arslan M. et al. *Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy* // Arch. Gynecol. Obstet. - 2004. - V.270, №4. - P.201-4.]. Для медикаментозної терапії трубної вагітності за відомим способом використовують внутрішньом'язове введення метотрексату, який є аналогом фолієвої кислоти та спричиняє пошкоджуючу дію на синтез ДНК. Критеріями відбору пацієнток для можливого проведення лікування метотрексатом за відомим способом є: стабільний гемодинамічний стан, рівень β -ЛХГ у сироватці крові пацієнтки нижчий за 3000 мМО/мл, розміри гестаційного утворення в трубі менше 4 см в діаметрі і відсутність візуалізації жовткового мішка за даними сонографії, зацікавленість пацієнтки у наступній фертильності. Для контролю ефективності методу лікування використовують сонографічний моніторинг і визначення рівня β -ЛХГ у сироватці крові пацієнтки в динаміці.

До недоліків відомого способу органозберігаючого лікування трубної вагітності шляхом медикаментозної терапії відносять:

- неефективне в 15,5-26,7% пацієнток внутрішньом'язове введення метотрексату в дозі 50 мг/м². У цьому випадку необхідне введення додаткової дози засобу;

- неможливість видалення спайок в малому тазі, які присутні у 56-60% пацієнток з трубною вагітністю. Залишені спайки збільшують вірогідність розвитку нової трубної вагітності;

- неможливість проконтролювати стан та в разі необхідності провести пластичну корекцію другої маткової труби;

- неможливість ліквідації супутньої гінекологічної патології (міома матки, кісти);

- можливі крововтрати через труднощі зупинки кровотечі лише терапевтичним шляхом.

Відомий обраний за прототип спосіб органозберігаючого лікування трубної вагітності шляхом здійснення лапароскопічного доступу в маткову трубу з плідним яйцем та виконання органозбері-

гаючих втручань, а в післяопераційному періоді внутрішньовенного крапельного введення метотрексату в дозі 50 мг/м² поверхні тіла пацієнтки, проведення антибактеріальної, розсмоктувальної, ферментної, гормональної, імуномодельючої терапії та фізіотерапевтичних процедур [Menon S, Collins J, Barnhart KT. *Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review* // Fertil. Steril. - 2007. - V.87, №3. - P.481-4.].

Перевагою способу-прототипу перед вищезгаданими аналогами в тому, що завдяки застосовуваному лапароскопічному доступу є можливість видалення виявлених спайок в малому тазі, проконтролювати стан та в разі необхідності провести пластичну корекцію другої маткової труби, ліквідації супутньої гінекологічної патології (міома матки, кісти). Внутрішньовенне введення метотрексату в дозі 50 мг/м² поверхні тіла в післяопераційному періоді є профілактикою персистенції залишкових ворсин хоріона в матковій трубі.

Недоліком відомого способу-прототипу є низька ефективність органозберігаючого лікування трубної вагітності через необхідність застосування коагуляційного гемостазу при видаленні плідного яйця, що призводить до розвитку трубного безпліддя.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі органозберігаючого лікування трубної вагітності шляхом доопераційного внутрішньовенного введення метотрексату забезпечити безкровне відшарування плідного яйця із плодової оболонки в матковій трубі. При цьому ефективність лікування за способом, що заявляється, підвищується в 2,63 разу.

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб органозберігаючого лікування трубної вагітності шляхом здійснення лапароскопічного доступу в маткову трубу з плідним яйцем та виконання органозберігаючих втручань, в післяопераційному періоді внутрішньовенного крапельного введення метотрексату в дозі 50 мг/м² поверхні тіла пацієнтки, проведення антибактеріальної, розсмоктувальної, ферментної, гормональної, імуномодельючої, детоксикаційної терапії та фізіотерапевтичних процедур.

Новим у заявленому способі є те, що додатково за добу до виконання лапароскопічної операції пацієнтці вводять внутрішньовенно крапельно метотрексат в дозі 50 мг/м² поверхні її тіла.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі й технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

В ході проведення органозберігаючих оперативних втручань при трубній вагітності за відомим способом-прототипом основні проблеми виникають при видаленні плодового яйця з маткової труби. При трубній вагітності, що не перервалася і розвивається, ворсини хоріона проростають у стінку труби, і плодове яйце неможливо видалити з маткової труби без проведення коагуляційного гемостазу (запобігання кровотечі з труби). Проведення коагуляції на слизовій оболонці труби призводить до її наступного склерозування та деформації її, відповідно, до подальшого розвитку

трубною безплідністю. Це і є основною причиною низького числа розвитку бажаних маткових вагітностей після лікування трубною вагітності за відомим способом-прототипом.

За способом, що заявляється, цю проблему вирішують, застосовуючи за добу до виконання пацієнці лапароскопічної операції внутрішньовенне крапельне введення метотрексату в дозі 50мг/м^2 поверхні її тіла. Метотрексат (4-аміно-N10-метилптероїлглутамінова кислота або (дезоксид-4-аміно-N метилфолієва кислота) за хімічною структурою близький до фолієвої кислоти і є її антагоністом-антиметаболітом. В зв'язку з антифолієвим ефектом препарат подавляє клітинний мітоз, розростання активно проліферуючих біологічних тканин [М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Ч.II. - М.: Медицина, 1993. - С.515-6]. Метотрексат при попаданні в організм пацієнтки перед операцією, спричиняючи пошкоджуючу дію на синтез ДНК, призводить до загибелі плідного яйця в трубі. Згодом під час операції плідне яйце легко відшаровується від труби без розвитку кровотечі із плодовоїмістища. Суттєвою ознакою корисної моделі є лікувальна доза метотрексату - 50мг/м^2 поверхні тіла. Вона обрана дослідним шляхом. Внутрішньовенне введення за прототипом метотрексату в дозі 50мг/м^2 поверхні тіла в післяопераційному періоді з метою профілактики персистенції залишкових ворсин хоріона в матковій трубі є позитивним моментом, але проблема кровотечі цим не вирішується. Завдяки поєднанню в заявленому способі трьох лікувальних заходів (до- та післяопераційне введення метотрексату, лапароскопічний доступ в маткову трубу) ефективність лікування за способом, що заявляється, підвищується в 2,63 рази порівняно з прототипом.

Ефективність органозберігаючого лікування трубною вагітності за заявленим способом доведено шляхом клінічних досліджень. В гінекологічній клініці були обстежені, прооперовані та перебували під спостереженням 120 жінок у віці від 18 до 35 років із трубною вагітністю. Усі жінки були зацікавлені в наступній реалізації репродуктивної функції, тому їх прооперували з виконанням органозберігаючих технологій лапароскопічним доступом. Основну групу склали 60 жінок зі 120, щодо яких застосували заявлений спосіб органозберігаючого лікування трубною вагітності. Інші 60 пацієнток одержали органозберігаюче лікування за відомим способом-прототипом.

Критеріями відбору в дослідні групи пацієнток із трубною вагітністю, окрім бажання в найближчому часі реалізувати репродуктивну функцію, були стабільний гемодинамічний стан, рівень $\beta\text{-ЛХГ}$ у сироватці крові нижчий за 3000МО/мл , розмір гестаційного утворення в трубі менше 4см в діаметрі, відсутність лейоміоми матки, генітального ендометріозу, ендокринної патології, наявність яєчників і труб з обох боків. Групи були однорідні за соціальним статусом, за показниками гінекологічного, репродуктивного, інфектологічного й соматичного анамнезів, за фертильністю чоловіків, розмірами плодовоїмістища, обсягом крововтрати в черевну порожнину, обсягом виконаних оперативних втручань на маткових трубах.

Комплекс післяопераційних заходів в обох обстежуваних групах був однаковим і включав проведення антибактеріальної, розсмоктувальної, ферментної, гормональної, імуномодельючої, детоксикаційної терапії та фізіотерапевтичних процедур.

Через 3 місяці після операції проводили перевірку прохідності маткових труб на 5-9 день менструального циклу за допомогою метросальпінгографії на рентгенологічному апараті. Оцінку реалізації репродуктивної функції у спостережуваних подружніх пар проводили протягом 1,5 років після проведення оперативного втручання.

При проведенні метросальпінгографії через 3 місяці після операції порушення прохідності маткових труб в основній групі виявлено у 8 (13,33%) пацієнток, а в групі порівняння - у 21 (35,00%, $p < 0,006$).

Протягом 1,5 років від дня операції вагітність у жінок основної групи наступила в 46 (76,67%) випадках, групи порівняння - в 35 (58,33%, $p < 0,04$). Вагітність була матковою в основній групі в 44 (73,33%) пацієнток, у групі порівняння - в 29 (48,33%, $p < 0,02$), позаматковою відповідно - в 2 (3,33%) і в 6 (10,0%, $p > 0,05$).

Таким чином, застосування заявленого способу органозберігаючого лікування трубною вагітності дозволило вірогідно збільшити кількість випадків непорушеної прохідності маткових труб в 2,63 рази, випадків настання вагітності в 1,31 рази, у тому числі маткової - в 1,52 рази, а також знизити кількість рецидивів трубною вагітності втричі.

Спосіб органозберігаючого лікування трубною вагітності, що заявляється, виконують наступним чином. Після діагностування у пацієнтки трубною вагітності та встановлення показань до застосування органозберігаючого лікування (бажання в найближчому часі реалізувати репродуктивну функцію, стабільний гемодинамічний стан, рівень $\beta\text{-ЛХГ}$ у сироватці крові нижчий за 3000МО/мл , розмір гестаційного утворення в трубі менше 4см в діаметрі, відсутність лейоміоми матки, генітального ендометріозу, ендокринної патології, наявність яєчників і труб з обох боків) пацієнці призначають лікування за способом, що заявляється. За добу до виконання лапароскопічної операції пацієнці вводять внутрішньовенно крапельно метотрексат в дозі 50мг/м^2 поверхні її тіла. Для внутрішньовенного введення використовують препарати під фірмовими назвами «Метотрексат-ТЕВА» виробництва ТЕВА Фармасьютікел Індастріз Лтд. (Ізраїль) або заводу Фармахеми Б.В. (Нідерланди) та «Метотрексат-Ебеве» - Ебеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг. (ФРН).

Лапароскопічні операції виконують за допомогою ендоскопічного устаткування фірми «Wiest» (ФРН). Відеомоніторинг здійснюють за допомогою ендоскопічної камери «Wiest» й ендовідеотелевізійної апаратури фірми «Sony» (Японія). Для накладення пневмоперитонеума використовують вуглекислий газ, інсуфльований апаратом «Laparoflator 1500» фірми «Wiest». Органозберігаючі операції проводять шляхом сальпінгостомії, видавлювання й аспірації плодового яйця за відомими методиками [Кулаков В.І., Гаспаров А.С.,

Косаченко А.Г. Экстренная хирургическая помощь в гинекологии (медико-социальные аспекты) // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М.: Пантори, 2003. - С.165-7].

В післяопераційному періоді з метою профілактики персистенції залишкових ворсин хоріона в матковій трубі виконують внутрішньовенне крапельне введення метотрексату в дозі 50мг/м² поверхні тіла пацієнтки. Після операції виконують антибактеріальну, розсмоктувальну, ферментну, гормональну, імуномодельючу, детоксикаційну терапії та фізіотерапевтичні процедури.

Антибактеріальну терапію індивідуально підбирають за результатом посіву флори на чутливість до антибіотиків. Одночасно тими ж антибіотиками лікують і чоловіка. В якості розсмоктувальної та імуномодельючої терапії застосовують ректальні супозиторії «Дистрептаза» [Альпен Фарма ГмбХ, Швейцарія, або Біомед Сера енд Вассінес Прод. Лтд., Польща]. Протягом трьох днів вводять глибоко в пряму кишку по 1 супозиторию тричі на день, протягом наступних трьох днів - по 1 супозиторию двічі на день, наступні три дні - по 1 супозиторию один раз на день. В якості ферментної терапії призначають «Лонгідазу» (НПО Петровакс Фарм ООО, РФ). Призначають по 10 ін'єкцій по 3000МО внутрішньом'язово один раз на день через два дні на третій. В якості гормональної терапії призначають оральний прийом протягом 3 місяців монофазного комбінованого контрацептиву, наприклад, «Фемоден» (Schering AG, Швейцарія) або «Діане 35» (Schering AG, Швейцарія) в дозах, рекомендованих фірмою-виробником. В якості імуномодельючої, а також детоксикаційної терапії з першого дня після операції призначають курс плазмаферезу. Проводять 3 сеанси малооб'ємного гравітаційного плазмаферезу з інтервалом між процедурами 3 дні за відомою методикою [пат. України на корисну модель №25096, МПК А61В 17/42, А61Н 1/38, 2007, бюл. №11]. В якості фізіотерапії призначають 10 процедур дії на низ живота перемінного магнітного поля.

Для перевірки прохідності маткових труб через 3 місяці після операції на 5-9 день менструального циклу виконують метросальпінгографію за допомогою рентгенологічного апарата фірми "Siemens" (ФРН) з електронно-оптичним перетворювачем і водорозчинного рентгенконтрастного 76%-го розчину урографіну.

Наводимо конкретний приклад реалізації способу органозберігаючого лікування трубної вагітності, що заявляється.

Приклад. Хвора Ж., 25 років, поступила до гінекологічної клініки зі скаргами на біль внизу живота, кров'яністі виділення зі статевих шляхів на фоні затримки менструації до двох тижнів. Попередній діагноз: трубна вагітність? Із анамнезу хворої Ж.: пологів та абортів не було, перенесла ламідіоз. Дана вагітність бажана.

В клініці хворій Ж. провели сонографічне обстеження. За даними обстеження: плідне яйце в порожнині матки не визначається. Натомість зареєстрували екстраоваріальне утворення зліва до 2см у діаметрі з неоднорідною структурою. В дуг-

ласовому просторі визначили рідину. Сонографічне дослідження підтвердило наявність яєчників і труб з обох боків, відсутність лейоміоми матки, генітального ендометріозу.

В клініці також перевірили рівень β -ЛХГ у сироватці крові. Він відповідав 850МО/мл (норма 15МО/мл). Консультант-ендокринолог констатував відсутність у хворої Ж. ендокринної патології. Обстеження в клініці підтвердило попередній діагноз: лівостороння трубна вагітність.

Враховуючи діагноз та наявність всіх показань до застосування органозберігаючого лікування (бажання в найближчому часі реалізувати репродуктивну функцію, стабільний гемодинамічний стан, рівень β -ЛХГ у сироватці крові нижчий за 3000МО/мл, розмір гестаційного утворення в трубі менше 4см в діаметрі, відсутність лейоміоми матки, генітального ендометріозу, ендокринної патології, наявність яєчників і труб з обох боків) пацієнтці призначили лікування за способом, що заявляється. За добу до виконання лапароскопічної операції хворій Ж. ввели внутрішньовенно крапельно метотрексат (препарат «Метотрексат-ТЕВА») в дозі 50мг/м² поверхні її тіла.

Лапароскопічну операцію виконали за допомогою ендоскопічного устаткування фірми «Wiest». Відеомоніторинг здійснили з використанням ендоскопічної камери «Wiest» й ендовідеотелевізійної апаратури фірми «Sony». Для накладення пневмоперитонеума застосували вуглекислий газ, інсуфльований апаратом «Laparoflator 1500». Хворій Ж. провели сальпінгостомію, видавлювання й аспірацію плодового яйця за відомими методиками [Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. Экстренная хирургическая помощь в гинекологии (медико-социальные аспекты) // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М.: Пантори, 2003. - С.165-7].

В післяопераційному періоді з метою профілактики персистенції залишкових ворсин хоріона в матковій трубі пацієнтці ввели внутрішньовенно крапельно «Метотрексат-ТЕВА» в дозі 50мг/м² поверхні тіла. Після операції виконали антибактеріальну, розсмоктувальну, ферментну, гормональну, імуномодельючу, детоксикаційну терапії та фізіотерапевтичні процедури.

Антибактеріальну терапію підібрали індивідуально за результатом посіву флори пацієнтки Ж. на чутливість до антибіотиків. Чутливим до флори виявився антибіотик ципрофлоксацин. Хворій впродовж 5 днів внутрішньовенно крапельно вводили розчин для інфузій «Цифран» (виробництва «Ranbaxy», Індія) по 1г ципрофлоксацину на добу. Одночасно чоловік приймав цей же препарат в таблетках впродовж 5 діб в тій самій дозі. В якості розсмоктувальної та імуномодельючої терапії хворій призначили введення ректальних супозиторіїв «Дистрептаза». Впродовж трьох днів глибоко в пряму кишку їй вводили по 1 супозиторию тричі на день, протягом наступних трьох днів - по 1 супозиторию двічі на день, наступні три дні - по 1 супозиторию один раз на день. Для ферментної терапії призначили препарат «Лонгідазу» - 10 ін'єкцій по 3000МО внутрішньом'язово один раз на день через два дні на третій. Хвора Ж. впродовж 3 місяців

приймала монофазний комбінований контрацептив «Фемоден» по 1 драже в день протягом 21 дня з семиденною перервою. З першого дня після операції призначили 3 сеанси малооб'ємного гравітаційного плазмаферезу з інтервалами між процедурами 3 дні за відомою методикою (пат. України на корисну модель №25096). Паралельно хвора Ж. прийняла 10 фізпроцедур перемінного магнітного поля на низ живота. Перевірка прохід-

ності маткових труб через 3 місяці після операції на 5 день менструального циклу шляхом метросальпінгографії з використанням рентгенологічного апарата фірми "Siemens" з електронно-оптичним перетворювачем і водорозчинного рентгенконтрастного 76%-го розчину урографіну дала позитивний результат. Ще через 2 місяці у жінки Ж. настала бажана маткова вагітність.