



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69263** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 35/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 11704	(72) Винахідник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна (UA), Бічевська Роза Газизянівна (UA), Германов Володимир Тимофійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.10.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2012	(73) Власник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна, кв.50-річчя Оборони Луганська, 5, кв.10, м.Луганськ, 91045 (UA), Бічевська Роза Газизянівна, пр. Ілліча, 21-а, кв. 18, м. Донецьк, 83000 (UA), Германов Володимир Тимофійович, вул. Брестська, 7, кв. 73, м. Луганськ, 91054 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЖІНОК В ПЕРІОДІ ПРЕДГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб медичної реабілітації жінок з патологією гепатобіліарної системи включає застосування фільтраційного плазмаферезу, потім вводять інтравенозно людський імуноглобулін. Додатково вводять комбінацію бонжигару та реамберину. Вводять бонжигар по 1-2 піг. тричі на добу після їжі, протягом 25-30 днів поспіль та реамберин по 400 мл внутрішньовенно через день, всього проведено 3-5 процедур.

UA 69263 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування та медичної реабілітації в акушерстві та гінекології.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана із високим рівнем спонтанних викиднів, оскільки етіологія невиношування різноманітна. До 15-20 % всіх вагітностей супроводжуються наслідками соматичного здоров'я жінки. Найчастіше відмічається патологія серцево-судинної системи, урогенітального тракту, гепатобіліарної системи (ГБС). Тому розробка раціонального способу медичної реабілітації жінок з невиношуванням вагітності в періоді предгравідарної підготовки є важливою для клінічної практики.

Існує спосіб медичної реабілітації жінок із звичним невиношуванням шляхом застосування дуфастону (дідрогестерон) в період предгравідарної підготовки (Л.В. Потапова Предгравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием / Л.В. Потапова, О.П. Липко, Н.Г. Грищенко // Врачебная практика.-2006. - № 2. - С. 84-86). Однак при цьому способі медичної реабілітації не знижується ризик виникнення викидня, оскільки препарати прогестерону викликають спазм жовчовивідних шляхів та знижують моторну функцію жовчного міхура, що сприяє формуванню холестазу та холелітазу.

Тому був розроблений новий спосіб реабілітації жінок з невиношуванням вагітності шляхом призначення фільтраційного плазмозаміщення, а потім вводили інтравенно людський імуноглобулін (Чайка В.К. Алгоритм обследования и реабилитации пациенток с невынашиванием беременности на этапе планирования беременности / В.К.Чайка, Б.А. Иотенко, Т.Н. Демина // Здоровье женщины.-2006. - № 1 (25) - С. 143-148). Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, і тому вибраний як прототип. Він забезпечує позитивний ефект медичної реабілітації жінок в період планування вагітності, але не забезпечує зменшення синдрому ендогенної інтоксикації та не враховує стан ГБС жінки. Тому потрібне подальше удосконалення існуючого способу реабілітації жінок з невиношуванням вагітності при наявності патології ГБС.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності медичної реабілітації жінок з невиношуванням в анамнезі в період предгравідарної підготовки шляхом введення комбінації препаратів реамберину та бонжигару.

Реамберин містить сіль бурштинової кислоти (сукцинат натрію) володіє детоксикуючими, антигіпоксичними, антиоксидантними властивостями та показаний при лікуванні хворих із вираженою ендогенною інтоксикацією і поліорганною недостатністю. Введення бонжигару суттєво зменшує ризик викидня у ранній термін вагітності у жінок з патологією ГБС, який володіє протизапальними, гепатопротекторними, детоксикуючими властивостями.

Корисна модель базується на вперше виявленій авторами закономірності, яка полягає в тому, що введення бонжигару суттєво зменшує ризик загострення патології печінки та жовчовивідних шляхів, оскільки він володіє протизапальними, гепатопротекторними, детоксикуючими властивостями. Реамберин зменшує прояви ендогенної інтоксикації і має регуляторну дію на показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та посилює дію ферментативної ланки системи антиокислюваного захисту (АОЗ).

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Жінкам з невиношуванням вагітності в анамнезі при наявності патології ГБС в періоді предгравідарної підготовки призначали бонжигар по 1-2 піг. тричі на добу після їжі, протягом 25-30 днів поспіль та реамберин по 400 мл внутрішньовенно через день, всього проведено 3-5 процедур. При розробці заявленого способу медичної реабілітації нами було обстежено дві групи хворих: основна (35 осіб) та зіставлення (45 осіб). Вік обстежених в обох групах був від 20 до 38 років. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, тривалістю захворювання та частотою розвитку загострень ГБС. Хворі основної групи одержували лікування згідно із заявленим способом, а пацієнтки групи зіставлення - згідно із відомим способом-прототипом.

До початку медичної реабілітації клінічно патологія ГБС у жінок в обох групах була однотиповою та характеризувалася наявністю скарг на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, підвищену втомлюваність. Постійною скаргою хворих була тяжкість у правому підребер'ї, а також нудота, наявність закрепів, або чергування закрепів та проносу. Із об'єктивної симптоматики при наявності патології ГБС, відмічалася наявність ущільнення печінки при пальпаторному обстеженні, чутливість печінкового краю при пальпації; язик у всіх обстежених був обкладений брудним білим або жовтуватим нальотом, нерідко відмічалася субіктиричність склер та шкіри.

Повторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що в основній групі хворих (яка лікувалася згідно із заявленим способом), в більшості випадків - у 29 хворих (82,9 %) досягнута стійка клінічна ремісія захворювання, а у 7 (17,1 %) - значне покращення стану здоров'я, однак залишався помірно виражений астеничний синдром. У групі

зіставлення стійка клінічна ремісія досягнута у 28 хворих (62,2 %), покращення стану здоров'я зі збереженням помірно вираженого астеничного синдрому - у 11 (24,5 %), відсутність позитивної динаміки мала місце у 6 (13,3 %). Під впливом лікування, що включало додаткове введення комбінації бонжигару та реамберину, скорочувалася тривалість збереження загальної слабкості в основній групі відносно групи зіставлення, в середньому на $4,4 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), збереження нездужання - на $3,8 \pm 0,1$ днів ($P < 0,05$), підвищена стомлюваність - на $4,3 \pm 0,4$ днів пізніше ($P < 0,01$). Нудота турбувала пацієнтів основної групи протягом $5,2 \pm 0,2$ доби, що було на $4,5 \pm 0,2$ доби менше, ніж у групі зіставлення, де цей симптом був присутнім протягом $9,7 \pm 0,4$ доби ($P < 0,01$). Сухість у роті обстежені основної групи відмічали протягом $5,4 \pm 0,3$ доби, що було по тривалості менше на $4,5 \pm 0,3$ доби (у групі зіставлення цей симптом тривав $9,9 \pm 0,6$ доби; $P < 0,01$). Тяжкість в правому підребер'ї в основній групі відмічалася протягом $8,3 \pm 0,3$ доби, що було коротше, ніж у групі зіставлення ($15,8 \pm 1,4$ доби) на $7,5 \pm 0,1$ доби ($P < 0,01$). Закрепи хворі основної групи відмічали протягом $4,1 \pm 0,1$ доби, тоді як у групі зіставлення на $4,4 \pm 0,1$ добу довше ($P < 0,01$) - $8,5 \pm 0,2$ доби. Нестійкість стільця у пацієнтів основної групи мала місце протягом $6,9 \pm 0,3$ доби, а у групі зіставлення - протягом $11,4 \pm 0,4$ доби, тобто на $4,5 \pm 0,1$ добу довше ($P < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка суб'єктивної симптоматики показників у жінок з патологією ГБС і з невиношуванням вагітності в анамнезі, під впливом медичної реабілітації ($M \pm m$)

Клінічні показники	Тривалість збереження (дів):		Різниця (дів)	P
	Основна група (n=35)	Група зіставлення (n=45)		
- загальної слабкості	$6,2 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,3$	$< 0,01$
- нездужання	$6,4 \pm 0,6$	$10,2 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,1$	$< 0,05$
- зниження апетиту	$5,0 \pm 0,5$	$10,1 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,3$	$< 0,01$
- підвищеної втомлюваності	$6,1 \pm 0,6$	$10,4 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,4$	$< 0,01$
- емоційної лабільності	$7,6 \pm 0,7$	$12,2 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,4$	$< 0,01$
- нудоти	$5,2 \pm 0,2$	$9,7 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,2$	$< 0,01$
- сухості у роті	$5,4 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,3$	$< 0,01$
- тяжкість в правому підребер'ї	$8,3 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,1$	$< 0,01$
- закрепів	$4,1 \pm 0,1$	$8,5 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,1$	$< 0,01$
- нестійкий стілець	$6,9 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,1$	$< 0,01$

Примітка: в табл. 1, 2 та 3 вірогідність розбіжностей з нормою * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення

Таким чином, в основній групі, в якій лікувалися згідно із заявленим способом, у жінок відмічена більш швидка ліквідація симптоматики патології ГБС, чого не можна сказати про пацієнток із групи зіставлення. Зіставлення результатів клінічного обстеження до і після завершення курсу медичної реабілітації показало, що в основній групі пацієнток зменшувалась, а потім і зникала обкладеність язика сірим або жовтуватим нальотом; відмічалось поступове скорочення розмірів печінки, вона ставала менше болючою і більш м'якою при пальпації. У групі зіставлення після завершення медичної реабілітації, згідно з існуючим способом-прототипом, язик залишався обкладений нальотом, поверхня печінки залишалася щільною та болючою при пальпації.

До початку лікування у жінок було підвищення рівня загального та прямого білірубину, активності амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), екскреторних ферментів (ГТПП та ЛФ), показника тимолової проби (табл. 2).

Таблиця 2

Біохімічні показники крові у жінок з патологією ГБС і з невиношуванням вагітності в анамнезі до початку медичної реабілітації ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих		Р
		Основна (n=40)	Зіставлення (n=38)	
Білірубін (мкмоль/л):				
- загальний	20,5±0,6	25,6±0,7*	25,4±0,6*	>0,1
- пов'язаний	4,3±0,1	11,3±0,4**	11,1±0,5**	>0,1
- вільний	17,1±0,4	14,3±0,5*	14,3±0,4*	>0,1
АлАТ, ммоль/л	0,59±0,03	2,06±0,06***	1,97±0,05***	>0,1
АсАТ, ммоль/л	0,45±0,03	2,25±0,05***	2,04±0,04***	>0,1
Тимолова проба, од.	4,0±0,1	6,25±0,2*	6,23±0,2*	>0,1
ГГТП, мкмоль/л	1286±34	2645±129**	2538±31**	>0,1
ЛФ, ммоль/л	2,99±0,12	5,36±0,19**	5,32±0,21**	>0,1

При біохімічному обстеженні після закінчення лікування в основній групі та у групі зіставлення відмічена позитивна динаміка з боку біохімічних показників. В основній групі понизився рівень загального білірубину за рахунок пов'язаної його фракції: загальний білірубін понизився до норми і становив 20,1±0,5 мкмоль/л, тобто зменшився в 1,3 рази відносно вихідного значення, а пов'язана його фракція зменшилася відносно початкового рівня в 2,7 рази і становила 4,2±0,1 мкмоль/л, що відповідало нормі ($P > 0,1$). У групі зіставлення загальний рівень білірубину понизився лише до 22,3±0,7 мкмоль/л, що перевищувало як показник норми, так і аналогічний показник в основній групі (табл. 3).

Таблиця 3

Біохімічні показники крові у жінок з патологією ГБС і з невиношуванням вагітності в анамнезі після завершення медичної реабілітації ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=35)	Зіставлення (n=45)	
Білірубін (мкмоль/л):				
- загальний	20,5±0,6	20,1±0,5	22,3±0,7*	<0,05
- пов'язаний	4,3±0,1	4,2±0,1	6,8±0,6*	<0,05
- вільний	17,1±0,4	15,9±0,3	15,5±0,3	>0,1
АлАТ, ммоль/л	0,59±0,03	0,6±0,03	0,95±0,04*	<0,05
АсАТ, ммоль/л	0,45±0,03	0,43±0,03	0,55±0,04*	<0,05
Тимолова проба, од.	4,0±0,1	2,5±0,1	4,3±0,1	<0,01

Пов'язана фракція білірубину у цих пацієнтів понизилася до 6,8±0,6 мкмоль/л, що перевищувало норму в 1,6 рази ($P < 0,05$). Зміни концентрації вільної фракції білірубину в обох групах обстежених були незначними, а саме в основній групі та у групі зіставлення показник зріс відносно вихідного (14,3±0,5 мкмоль/л) до 15,9±0,3 мкмоль/л та до 15,5±0,3 мкмоль/л відповідно ($P > 0,1$). Активність АлАТ та АсАТ суттєво зменшилася в основній групі: АлАТ понизилася відносно вихідного значення у середньому в 3,4 рази, що практично відповідало нормі ($P > 0,1$); АсАТ - в 5,2 рази, що також відповідало нормі ($P > 0,1$). У групі зіставлення активність АсАТ на момент завершення лікування становила 0,95±0,04 ммоль/л·год. (в 2,1 рази менше вихідного значення), однак перевищувала показник норми у середньому в 1,6 рази ($P < 0,05$). Щодо активності АсАТ, то у цій групі пацієнтів даний показник після проведення лікування згідно зі способом-прототипом дорівнював 0,55±0,04 ммоль/л (тобто відносно вихідного значення - 2,04±0,04 ммоль/л понизився в 3,7 рази), але все ж таки перевищував норму і аналогічний показник в основній групі в 1,2 рази ($P < 0,05$).

Активність ЛФ після завершення лікування згідно із заявленим способом (за допомогою комбінації бонжигару та реамберину) понизилася до 2,5±0,11 ммоль/л·год., тобто у середньому в 2,1 рази відносно значення активності до початку лікування, у групі зіставлення активність ЛФ понизилася відносно початкового рівня в 1,5 рази (до 3,45±0,15 мкмоль/л·год.), що було вище норми в 1,2 рази ($P < 0,05$). Активність ГГТП в основній групі після лікування понизилася до

норми і становила $1224 \pm 3,5$ мкмоль/л год. ($P > 0,1$), тобто в 2,2 рази відносно початкового значення, у групі зіставлення активність даного ферменту понизилася лише до 1978 ± 29 мкмоль/л год., тобто в 1,3 рази, але все ж таки перевищувала норму в 1,5 рази ($P < 0,05$).

Отже, встановлено позитивний вплив комбінації бонжигару та реамберину на клінічні показники у хворих з патологією ГБС та біохімічний статус пацієнток, який характеризує функціональний стан печінки.

У жінок з патологією ГБС і з невиношуванням вагітності в анамнезі, концентрація СМ складала у середньому $3,29 \pm 0,07$ г/л в основній і та $3,32 \pm 0,09$ г/л у групі зіставлення відповідно (при нормі $0,52 \pm 0,08$ г/л; $P > 0,1$). Таким чином, в обстежених жінок у крові накопичуються речовини середньомолекулярної маси, які володіють вираженим токсичним ефектом, про що свідчить підвищення рівня СМ у сироватці крові. В клінічному плані відбувалося формування у даного контингенту хворих синдрому ендогенної інтоксикації.

У хворих основної групи, після закінчення курсу лікування згідно із заявленим способом відмічалася зниження рівня СМ і досягав верхньої межі норми ($0,62 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,001$). Водночас в групі зіставлення, яка лікувалася згідно із способом-прототипом, вміст СМ залишався вищим за норму майже вдвічі ($0,98 \pm 0,06$ г/л; $P < 0,01$).

Таким чином, включення в комплекс лікування патології ГБС у жінок з загрозою викидня атоксілу та алфагіну обумовлює відновлення метаболічного гомеостазу, а саме суттєве зниження та навіть нормалізацію показників ліпопероксидації, зростання активності ферментів системи АОЗ, а також нормалізацію рівня СМ у сироватці крові, що дозволяє вважати заявлений спосіб терапії означеної категорії вагітних патогенетично обґрунтованим.

Приводимо конкретний клінічний приклад використання заявленого способу.

Хвора Д., 25 років, при диспансерному обстеженні в періоді предгравідарної підготовки скаржилася на періодично виникаючу нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, при клініко-інструментальному дослідженні було встановлено стеатоз печінки на фоні хронічного некалькульозного холециститу. З анамнезу - протягом останніх трьох років була тричі вагітною, самовільний аборт у термін 7-10 тижнів. Генетична патологія виключена.

Об'єктивно: загальний стан жінки середнього ступеня 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 схилий до закріпів. 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, прямий - 8,5 мкмоль/л, непрямий - 12 мкмоль/л, АлАТ - 1,42 ммоль/л-год., АсАТ - 1,13 ммоль/л, тимолова проба - 5 одиниць; СМ - 2,11 г/л.

За даними УЗД органів черевної порожнини виявлено збільшення об'єму жовчного міхура з підвищеною його скоротливістю; відмічалася потовщення стінки жовчного міхура до 5 мм. Паренхіма печінки з підвищеною лунощільністю, однорідна. Висновок: стетатоз, гіпотонічна дискінезія жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Хворій Д. додатково до комплексу загально-прийнятного лікування було призначено комбінацію бонжигару по 1-2 піг. тричі на добу після їжі, протягом 25-30 днів поспіль та реамберин по 400 мл внутрішньовенно через день, всього проведено 3-5 процедур.

Під дією лікування стан хворої покращився наприкінці другого тижня, що проявилася зникненням тяжкості в правому підребер'ї, зникненням болючості при пальпації в правому підребер'ї, зникненням нудоти, нормалізацією апетиту. Повторний огляд після завершення лікування: загальний стан хворого задовільний.

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.

Біохімічне дослідження: ДК - 9,0 мкмоль/мл, МДА - 4,3 мкмоль/мл, ПГЕ - 4,2 %; КТ - 386 МО мг/Нб, СОД - 30,2 МО мг/Нб; СМ - 0,67 г/л.

Диспансерний нагляд протягом 12 місяців дозволив встановити - жінка через 3 місяці після завершення курсу медичної реабілітації завагітніла і народила дитину (хлопчик) у строк, загострення хронічного некалькульозного холециститу не було.

- Таким чином, як видно із вищенаведеного прикладу, призначення комбінації рослинного препарату бонжигару та антиоксиданту реамберину сприяє забезпеченню нормалізації клінічних показників та функціональних проб печінки у хворих з патологією ГБС та сприяє досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки. Спосіб не потребує використання дефіцитних та дорогих медикаментів; він виходить з застосування ліків, які є в достатній кількості в аптечній мережі України та доступні за ціною. Таким чином, корисна модель може широко використовуватися у клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб медичної реабілітації жінок з патологією гепатобіліарної системи, що включає застосування фільтраційного плазмаферезу, потім вводять інтравенозно людський імуноглобулін, який **відрізняється** тим що додатково вводять комбінацію бонжигару та реамберину.
2. Спосіб за п. 1 який **відрізняється** тим, що вводять бонжигар по 1-2 піг. тричі на добу після їжі, протягом 25-30 днів поспіль та реамберин по 400 мл внутрішньовенно через день, всього проведено 3-5 процедур.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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

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