



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117813** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2017 00558</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.01.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2017, Бюл.№ 13</p>	<p>(72) Винахідник(и): Горбатюк Ольга Григорівна (UA), Шатковська Анеля Станіславівна (UA), Біньковська Алла Миколаївна (UA), Григоренко Анатолій Петрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЮ ФОРМОЮ НЕПЛІДДА

(57) Реферат:

Спосіб відновлення рецептивності ендометрія у жінок з ендометріальною формою непліддя включає введення лікарських препаратів. Жінкам одразу по закінченню менструації вводять внутрішньовенно крапельно послідовно розчини пентоксифіліну 0,05 % 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % 100 мл та препарату реосорбілакт 200 мл 1 раз на добу протягом 10 діб.

UA 117813 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до гінекології, і стосується відновлення рецептивності ендометрію у жінок з непліддям на тлі перенесеного хронічного ендометриту.

Відновлення рецептивності ендометрію у жінок з ендометріальною формою непліддя включає лікування хронічного ендометриту з наступним призначенням препаратів для покращення функціонального стану ендометрію. Для цього проводиться циклічна гормонотерапія чистими естрогеновими та і гестагеновими препаратами або комбінованим препаратом фемостон. Можливе призначення комбінованих оральних контрацептивів [Ma W.G., Song H., Das S.K., Paria B.C., Dey S.K. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. Proc Natl Acad Sci USA 2003. - 100: 2963-2968]. Іноді, для корекції недостатності лютеїнової фази (при нормальній естрогенній насиченості організму) використовують чисті гестагени у другу фазу менструального циклу [Fleming R., Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. Reprod Biomed Online 2010. - 21: 446-449]. Однак, в деяких випадках навіть нормальні показники рівня сироваткових гормонів не забезпечують розвиток повноцінних секреторних перетворень ендометрію та умови для імплантації, оскільки існують інші численні фактори регуляції розвитку ендометрію, що підтверджується наявністю великого різноманіття структури ендометрію та відсутністю чіткої кореляції між рівнем гормонів та морфологією хронологічно датованих біоптатів ендометрію [Сучасні погляди на діагностику та корекцію імплантаційної рецептивності ендометрію (огляд літератури) / І.Д. Гюльмамедова, О.С Доценко, І.В. Савченко, О.А. Гюльмамедова //Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Т. 16, № 2. - Ч. 2 (62). - С. 169-175].

Тому для відновлення рецептивності ендометрію у жінок з непліддям можливе використання імуномодуляторів (глутоксим), аргініну [Редько Н.О. Обґрунтування методів профілактики дисфункції ендометрію у жінок після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Н.О. Редько. - К., 2015. - 21 с.]. Крім цього можливе призначення ацетилсаліцилової кислоти, гідролізату плаценти, вагінального силденафілу, а також промивання порожнини матки філграстимом [Боярский К.Ю. Современный взгляд на проблему рецептивности тонкого эндометрия в программах ВРТ /К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Н.А. Пальченко //Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С. 51-60.].

На сьогоднішній день не існує єдиної універсальної методики відновлення рецептивності ендометрію, а жодний з описаних методів не відновлює рецепторний апарат ендометрію достовірно. Методи корекції рецептивності ендометрію знаходяться на стадії дослідження, не дають гарантованого ефекту, потребують подальшого інтенсивного вивчення та удосконалення, оскільки є багато перспективних механізмів впливу на патогенетичні ланки даної патології.

В основу корисної моделі поставлено задачу відновити структуру, функціональну активність та рецептивність ендометрію у жінок з ендометріальною формою непліддя після перенесеного хронічного ендометриту.

Поставлена задача вирішується за рахунок способу використання препаратів внутрішньовенного розчину пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, розчину аргініну гідрохлориду 4,2 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу, у вказаній послідовності, 10 інфузій на курс лікування (розпочинати відразу по закінченні менструації). До складу інфузійної терапії входить внутрішньовенний розчин пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, який містить 100 мг пентоксифіліну. Пентоксифілін - периферичний вазодилататор з групи пуринів. За даними виробника [Латрен®, інструкція, застосування препарату], покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, інгібує фосфодіестеразу, підвищує вміст циклічного 3,5-АМФ у гладком'язових клітинах судин, тромбоцитах і АТФ в еритроцитах з одночасним насиченням енергетичного потенціалу, що, у свою чергу, спричиняє вазодилатацію, зниження загального периферичного судинного опору. Препарат розслаблює гладкі м'язи артерій, збільшує доставку кисню до периферичних органів. Розширюючи судини легенів, препарат покращує оксигенацію крові. Крім цього пентоксифілін спричиняє зростання вмісту АТФ у головному мозку, сприятливо впливає на біоелектричну діяльність центральної нервової системи. Знижує в'язкість крові, спричиняє дезагрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність еритроцитів за рахунок дії на властивості оболонки еритроцитів. Покращує мікроциркуляцію крові в зонах порушеного кровопостачання, зокрема в ендометрії.

До складу інфузійної терапії входить внутрішньовенний розчин аргініну гідрохлориду 4,2 % - 100 мл, який містить 4,2 г аргініну гідрохлориду. Аргінін (α-аміно-d-гуанідиновалеріанова кислота) - амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот, є активним та різностороннім клітинним регулятором багаточисельних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. За даними виробника

[Тівортін®, інструкція, застосування препарату], аргініну гідрохлорид чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє значну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі.

5 Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, включається в процеси фібриногенолізу та чинить мембранодеполяризуючу дію.

Крім цього аргініну гідрохлорид є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмоно фосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором, пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, чинить кислотоутворюючу дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

15 До складу інфузійної терапії входить внутрішньовенний розчин реосорбілакт - 200 мл, який містить сорбітолу - 12,0 г, натрію лактату - 3,8 г, натрію хлориду - 1,2 г, кальцію хлориду - 0,02 г, калію хлориду - 0,06 г, магнію хлориду - 0,04 г. За даними виробника [Реосорбілакт®, інструкція, застосування препарату], реосорбілакт має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну, залужнюючу дію. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин. Натрій лактат сприяє корекції метаболічного ацидозу по мірі включення його в обмін речовин, не викликає різких коливань рН.

20 Натрію хлорид - плазмозамінний засіб, чинить дезінтоксикаційну, регідратуючу дію. Поповнює дефіцит іонів натрію і хлору при різних патологічних станах. Кальцію хлорид поповнює дефіцит іонів кальцію. Іони кальцію знижують проникність клітин і судинної стінки, запобігають розвитку запальних реакцій, підвищують стійкість організму до інфекцій і можуть значно посилювати фагоцитоз. Калію хлорид відновлює водно-електролітний баланс.

25 Таким чином, пентоксифілін у поєднанні з аргініну гідрохлоридом та реосорбілактом сприяють насиченню крові киснем, відновленню синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах, покращенню реології та мікроциркуляції крові в ендометрії, знімають вазоконстрикторний вплив на судини ендометрію, чинять антигіпооксичний вплив на ендометрій, сприяють його дезінтоксикації.

Використання препаратів внутрішньовенного розчину пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, розчину аргініну гідрохлориду 4,2 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу, у вказаній послідовності, 10 інфузій на курс лікування (особливо у поєднанні з гормональною реабілітацією) дозволяє відновити рецептивність ендометрію у жінок з непліддям на тлі перенесеного хронічного ендометриту.

35 Обґрунтуванням для застосування препаратів внутрішньовенного розчину пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду та реосорбілакту сприяли дані про позитивний вплив аргініну гідрохлориду (у вигляді препарату тівортін) на дисфункцію ендометрію після різних видів хірургічного втручання на матці [Редько Н.О. Обґрунтування методів профілактики дисфункції ендометрію у жінок після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Н.О. Редько. - К., 2015. - 21 с.].

45 Спосіб здійснюють таким чином: внутрішньовенно крапельно проводимо інфузію розчинів: пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу у вказаній послідовності. На курс лікування слід провести 10 інфузій (розпочинати відразу по закінченні менструації). При необхідності курс лікування може бути повторений на наступний менструальний цикл.

Клінічний приклад. Хвора Н., 27 р.

50 Скарги: на відсутність вагітності протягом трьох років, періодичні болі ниючого характеру внизу живота.

Об'єктивні дані: жіночий фенотип, нормостенік правильної будови тіла. Ps - 76/хв., АТ 110/75 мм. рт. ст.

Огляд per vaginam - без особливостей.

55 Обстежена клініко-лабораторно та інструментально:

УЗД органів малого тазу (21-й день менструального циклу): Матка, яєчники - N. М - відлуння 6,5 мм, спайковий процес в малому тазу.

МСГ: спостерігається вихід контрастної речовини у черевну порожнину на 1 -й та 5-й хвилини. Маткові труби - прохідні.

60 Спермограма чоловіка - N.

Імунохімічний аналіз сироваткових гормонів (4-й день менструального циклу): ФСГ - 4,5 мМЕ/мл, ЛГ - 3,8 мМЕ/мл, естрадіол - 92,9 пг/мл, прогестерон - 0,6 нг/мл, тестостерон вільний - 3,6 пг/мл, пролактин - 15,8 нг/мл, АМГ - 1,5 нг/мл. Т4_{вільний} та ТТГ - в нормі.

Загальний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові - в нормі.

5 Методом РІФ уrogenітального зіскобу виявлено наявність *Trichomonas vaginalis* та *ureaplasma urealyticum*.

Клінічний діагноз: Первинне непліддя, ендометріальна форма. Хронічний ендометрит. Уrogenітальний уреapлазмоз, трихомоніаз.

10 Пацієнтці проведено лікування трихомоніазу та уреapлазмозу препаратами орнідазолу та азітроміцину. Після трикратного негативного контролю (з інтервалом в 1 місяць) пацієнтці проведено діагностичний зіскоб із порожнини матки (на 21 день менструального циклу). У зіскобі з порожнини матки імуногістохімічним методом виявлено зниження експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів: ЕР - 24,8 % та ПР - 31,2 %.

15 Для відновлення рецептивності ендометрію пацієнтці проведено внутрішньовенно крапельно інфузію розчинів: пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу (у вказаній послідовності), 10 інфузій на курс лікування. Лікування розпочинали відразу по закінченню менструації.

20 На 21 день менструального циклу проведено контрольний діагностичний зіскоб із порожнини матки: імуногістохімічним методом виявлено збільшення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у порівнянні з попереднім дослідженням: ЕР - 48,2 % та ПР - 53,7 %.

Пацієнтці запропоновано пройти ще один курс лікування препаратами пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду та реосорбілактом.

25 По закінченню лікування проведено контрольне УЗД (22 день менструального циклу): Матка, яєчники - N. M - відлуння 10,5 мм, спайковий процес в малому тазу.

Вагітність настала через 2 місяці після закінчення курсу лікування.

Таким чином, даний спосіб корекції рецептивності ендометрію у жінок з ендометріальною формою непліддя після перенесеного хронічного ендометриту, сприяє відновленню рецептивності ендометрію та збільшенню частоти настання вагітності.

30 Методика є простою, доступною та може знайти широке застосування в практичній гінекології.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 Спосіб відновлення рецептивності ендометрія у жінок з ендометріальною формою непліддя, що включає введення лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що жінкам одразу по закінченню менструації вводять внутрішньовенно крапельно послідовно розчини пентоксифіліну 0,05 % 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % 100 мл та препарату реосорбілакт 200 мл 1 раз на добу протягом 10 діб.

40

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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