



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14987** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДНОСТІ

1

(21) u200510525

(22) 07.11.2005

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Юзько Олександр Михайлович, Семеняк Аліна
Вікторівна, Лакуста Наталія Михайлівна

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб лікування безплідності у жінок із урогенітальною інфекцією в анамнезі при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, який **відрізняється** тим, що додатково під час стимуляції суперовуляції призначають препарат "Прогінова" від 2 до 8 мг на добу під контролем товщини ендометрія.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до гінекології і може бути використана для лікування жінок із безплідністю.

При наявності хронічних запальних захворювань репродуктивних органів у патогенезі безплідності значну роль відіграють імунні реакції системного і місцевого характеру. Їх порушення обумовлені розладами ендокринно-імунних механізмів, що в результаті призводить до розвитку вторинного імунodefіцитного стану (ВІДС), що ще більше сприяє розвитку безплідності.

Причиною безплідності може бути ВІДС як наслідок патології, не пов'язаної з репродуктивною системою, який може супроводжувати запальні захворювання різних органів та систем, хронічну інтоксикацію, невротичні стани, порушення обміну речовин. Це більше характерно для вторинної безплідності. Основними змінами в стані імунної системи при ВІДС є значне зниження Т-лімфоцитів-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного індексу, кількісні зміни В-лімфоцитів. Регуляція нейрогормональної системи здійснюється через гормони, зокрема статеві (естрогени, прогестерон), нейромедіатори та інші гуморальні фактори. Це свідчить про тісну взаємодію імунної та ендокринної систем. Доведено, що саме статеві стероїдні гормони впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді.

Численні дослідження свідчать, що імунні клітини присутні скрізь у жіночих статевих органах. Макрофаги, В- і Т-клітини знаходяться навіть у ендометрії. Кількість їх змінюється протягом менструального циклу. Безпосередня дія статевих гор-

монів на органи і клітини імунної системи забезпечується рецепторно-опосередкованим шляхом. Вплив на В-лімфоцити та їх попередників також здійснюється як прямим, так і непрямим шляхом, що забезпечується наявністю естрогенних рецепторів на стромальних клітинах кісткового мозку.

Вплив прогестерону на лімфоцити здійснюється опосередковано через глюкокортикоїдні рецептори. На лімфоцитах не виявлено класичних прогестеронових рецепторів. Доведено наявність прогестеронових рецепторів на макрофагах. Прогестеронові рецептори можуть синтезуватися в ретикулоендотеліальних клітинах вилочкової залози в результаті попередньої стимуляції естрогенами. Отже, пряма адекватна дія прогестерону на імунну систему можлива при наявності достатнього рівня естрогенів.

Останнім часом доведена імуномодуюча роль естрадіолу, яка проявляється збільшенням кількості макрофагів, гранулоцитів, Т-клітин. Крім того, естрогени збільшують кількість інтраепітеліальних лімфоцитів у ендометрії. Естрадіол стимулює антигенспецифічну імунну відповідь, можливо шляхом пригнічення CD8⁺ лімфоцитів і, відповідно, активації CD4⁺ лімфоцитів, що в результаті регулює В-клітинну функцію. В умовах дефіциту естрогенів значно знижується співвідношення CD4⁺/CD8⁺, підвищується рівень CD8⁺, CD3⁺ і CD5⁺, відбувається підвищення активності природних кіллерів.

Прогестерону належать імуносупресорні та імуnoreгулюючі властивості. Одночасно з пригнічуючим впливом на проліферацію лімфоцитів він різко підсилює супресорну активність Т-клітин, чим

(19) **UA** (11) **14987** (13) **U**

відрізняється від естрогенів.

Відмічений вплив статевих гормонів на стан місцевого імунітету слизових оболонок репродуктивного тракту. Естрогени сприяють підвищенню IgM, секреції муцинів, компонентів системи комплементу. Прогестерон регулює інші імунні функції. До ефекту прогестерону чутливі макрофаги, які відіграють важливу роль у місцевому імунітеті слизових оболонок. За рахунок непрямої дії прогестерону збільшує популяцію природних кіллерів у репродуктивному тракті.

Стан імунної системи, особливо взаємодія прозапальної і протизапальної систем відіграють важливу роль у процесах підготовки матки до запліднення та імплантації. Прозапальним факторам належить підготовка матки до імплантації. Передовуляторний естрогеновий пік сприяє збільшенню продукції колонійстимулюючого фактору матковими епітеліальними клітинами, який збільшує кількість маткових макрофагів. Естрадіол і прогестерон у комбінації з КСФ-1 безпосередньо стимулюють маткові макрофаги до синтезу інтерлейкіну-1, який викликає продукцію інших запальних факторів, в тому числі інтерлейкіну-6, який має стимулюючий ефект на утворення Т-лімфоцитів у жіночому репродуктивному тракті. Під впливом прогестерону відбувається переключення Th-0 на Th-2, вплив якого сприяє нормальному перебігові вагітності. Естрадіол разом із прогестероном регулюють активність цитотоксичних Т-клітин та знижують її протягом секреторної фази менструального циклу, коли запліднення й імплантація найбільш вірогідні. Спад цитолітичної активності припадає на період овуляції і співпадає з підвищенням сироваткового рівня естрадіолу. У перiovуляторному періоді відбувається активація супресорної ланки імунітету, що є необхідним для нормального перебігу процесів запліднення та імплантації.

Таким чином, тісна взаємодія ендокринної та імунної систем у жіночому організмі позитивно впливає на нормальний перебіг запліднення, імплантації та розвитку плоду в зв'язку з тим, що естрогени нормалізують імунну відповідь, що сприяє відновленню нормоценозу і в результаті підвищується ефективність ЕКЗ і ПЕ.

Найближчим аналогом способу, що заявляється, є спосіб лікування безплідності шляхом застосування комплексного базисного лікування [Запорожан В.М. Акушерство та гінекологія. Книга 2. Гінекологія. - К.: Здоров'я, 2000]. Спосіб-найближчий аналог здійснюється наступним чином. Жінці із безплідністю робилася тільки стимуляція суперовуляції за допомогою людських менопаузальних гормонів. Недоліки способа-

найближчого аналога: не враховується вплив на імунну систему жінки.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб лікування безплідності шляхом додаткового призначення лікарського препарату "Прогінова", що проводить корекцію імунних порушень.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування безплідності шляхом застосування комплексного базисного лікування, згідно до корисної моделі, додатково призначають під час стимуляції суперовуляції лікарський препарат "Прогінова" від 2 до 8мг за добу під контролем товщини ендометрія.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є призначення комплексного базисного лікування безплідності. Корисна модель відрізняється від найближчого аналога тим, що додатково призначають лікарський препарат "Прогінова".

Корисна модель здійснюється наступним чином.

Жінці, в якій встановлено діагноз "Безплідність" призначають препарат "Прогінова", що містить 2мг естрадіолу валерата за індивідуальної схемою від 2 до 8мг за добу під контролем ультрасонографічного дослідження в залежності від товщини ендометрія з шостого дня менструального циклу (в нормі товщина ендометрія на 6-й день досягає 4-5мм). При позитивних змінах лікування продовжують у дозі 2мг на добу. За відсутності позитивних динамічних змін з боку ендометрія дозу збільшують на 2мг/добу (не більше 8мг на добу), виходячи з того, що на момент овуляції (14 день менструального циклу) товщина ендометрію повинна складати 8мм.

Приклади практичного використання способу.

1. Хвора С., амбулаторна карта хворого №842 Буковинського центру репродуктивної медицини. Діагноз "Безплідність вторинна, невиясненого генезу". Приймала препарат "Прогінова" у комплексі базисного лікування з 8-го дня менструального циклу протягом 21 дня під час стимуляції суперовуляції. Вагітність настала.

2. Хвора Л., амбулаторна карта хворого №441 Буковинського центру репродуктивної медицини. Діагноз "Безплідність первинна, змішаного генезу". Приймала препарат "Прогінова" у комплексі базисного лікування з 5-го дня менструального циклу протягом 21 дня під час стимуляції суперовуляції. Вагітність настала.

Таким чином, використання нашого способу призводить до досягнення технічного результату.