

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до гінекології.

Актуальність предмету винаходу пов'язана з тим, що частота розвитку непліддя імунного генезису в сучасних умовах значно зросло. При цьому встановлена суттєва патогенетична роль порушень з боку імунної системи, які заключаються в розвитку вторинних імунодефіцитних станів та активації аутоімунних реакцій. Тому корекція імунологічних порушень одночасно із внутрішньоматковим осіменінням є основним напрямком лікування непліддя імунного генезису.

Так, існує спосіб лікування жінок, які страждають на непліддя імунного генезису, шляхом використання внутрішньоматкового осіменіння, до здійснення якого пацієнтки отримують курс лікування з використанням вітамінних препаратів - вітамінів групи В, а також С, А та Е [Парашук Ю.С. Бесплодие в браке. - К.: Здоров'я, 1994. - 203 с.].

Однак, цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки використання лише вітамінів не забезпечує нормалізацію імунологічних показників у значної кількості жінок, які страждають на непліддя імунного генезису; тому він потребує подальшого удосконалення.

Відомий також спосіб лікування жінок, які страждають на непліддя імунного генезису шляхом введення імуноактивних препаратів, що забезпечують нормалізацію системного та місцевого імунітету та зменшення активності аутоімунних реакцій, переважно спленіну, та одночасно вітамінів з антиоксидантною дією (токоферолу ацетат, аевіт або інш.) з послідуною інсемінацією [Грищенко В.И. Некоторые аспекты регулирования рождаемости. - К.: Здоров'я, 1988. - 208 с.].

Цей спосіб найбільш ефективний із існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що введення спленіну або інших імуноактивних препаратів у частини жінок не забезпечує нормалізацію імунних показників та ліквідацію аутоімунних реакцій, і тому при послідуному введенні сперми у порожнину матки при інсемінації вагітність не виникає внаслідок аутоімунної іммобілізації спермій.

Задачею винаходу є підвищення ефективності існуючого способу лікування жінок, які страждають на імунне непліддя, шляхом введення в якості імуноактивного препарату ербісолу, оскільки він виявляє імуномодулюючий ефект, у результаті чого досягається ліквідація системних і місцевих імунних порушень та підвищується число жінок, які можуть завагітніти.

Заявлений спосіб полягає в тому, що жінкам, які страждають на непліддя імунного генезису, вводять ербісол внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 30-40 діб поспіль та одночасно вітаміни з антиоксидантною дією (аевіт, токоферолу ацетат) в середньотерапевтичних дозах, після завершення курсу імунокорекції проводять внутрішньоматкове запліднення.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: жінці, у якої діагностовано непліддя імунного генезису, вводять ербісол внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 30-40 діб поспіль та одночасно вітаміни антиоксидантної дії (аевіт, токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах, після завершення курсу імунокорекції проводять внутрішньоматкове запліднення.

При розробці заявленого способу лікування жінок, які страждають на непліддя імунного генезису, нами було обстежено дві групи хворих, які були рандомізовані за віком та характером імунологічних порушень, - основна (32 особи), якій на етапі до внутрішньоматкового осіменіння проводилося лікування відповідно до заявленого способу, та група зіставлення (25 осіб), яка лікувалася відповідно до відомого способу-прототипу.

Поряд із загальноклінічними та лабораторними методами вивчалися деякі імунологічні показники, що характеризують стан клітинного і гуморального імунітету, а також природну антиінфекційну резистентність (ПАР). Вміст Т-лімфоцитів (CD3+) вивчали у цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали шляхом преципітації у розчині поліетиленгліколя з молекулярною масою 6000 дальтон. Молекулярний склад ЦІК вивчали методом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах поліетиленгліколя. При цьому вивчали вміст фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<19S) імунних комплексів. З гуморальних факторів ПАР вивчали рівень лізоциму та бета-лізину в сироватці крові за загальноприйнятими методиками. Для судження про стан місцевого імунітету досліджували також вміст лізоциму та секреторного IgA (sIgA) у цервікальному слизі.

Проведені спостереження дозволили встановити, що здійснення курсу лікування у жінок основної групи, які страждають на непліддя імунного генезису, згідно до заявленого способу перед проведенням внутрішньоматкового осіменіння обумовило більш виражений позитивний вплив на імунологічні показники порівняно з групою зіставлення, яка отримувала лікування, згідно до відомого способу-прототипу. Це проявлялось вже тим, що у пацієнток основної групи через 30-40 днів після початку лікування відмічалось зниження рівня ЦІК з $2,32 \pm 0,14$ г/л до $1,99 \pm 0,3$ г/л (при нормі $1,88 \pm 0,23$ г/л; $P > 0,05$) та одночасно ліквідувалася Т-лімфопенія (при вихідному показнику $52,5 \pm 1,5\%$ при нормі $72,4 \pm 2,2\%$) (табл.1). Поряд з цим відмічено більш істотне зниження рівня найбільш патогенних дрібномолекулярних фракцій ЦІК (<11S) як в абсолютному (з $0,79 \pm 0,02$ г/л до $0,48 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,001$), так і відносному (з $34,2 \pm 2,2\%$ до $24,2 \pm 1,5\%$; $P < 0,05$) обчисленні. Після завершення лікування у більшості жінок основної групи дані показники були в межах норми. У цілому сума найбільш патогенних середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<19S) фракцій ЦІК напередодні внутрішньоматкового осіменіння у хворих основної групи складала $53,4 \pm 1,2\%$ (при нормі $55,3 \pm 1,7\%$; $P > 0,1$), тоді, як у групі зіставлення $69,6 \pm 0,7\%$ ($P < 0,05$), що вказувало на збереження у більшості жінок з групи зіставлення дисбалансу фракційного складу ЦІК.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування на імунологічні показники у жінок, які страждають на непліддя імунного генезису ($M \pm m$)

Показники	Заявлений спосіб (n=32)		Відомий спосіб (n=25)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
CD3+, Г/л	$0,94 \pm 0,04$	$1,39 \pm 0,05^{**}$	$0,98 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,02$	$> 0,1$
%	$52,5 \pm 1,5$	$69,6 \pm 1,1^*$	$51,9 \pm 1,8$	$54,2 \pm 2,1$	$< 0,05$

ЦІК заг., г/л	2,32±0,14	1,99±0,3*	2,29±0,16	2,15±0,6	<0,05
>19S %	29,6±1,6	46,6±0,9*	29,2±1,5	37,6±2,3	>0,1
г/л	0,69±0,04	0,93±0,02***	0,68±0,04	0,81±0,11	<0,01
11S-19S %	36,2±1,5	29,2±2,1	36,9±1,8	32,2±1,4	>0,1
г/л	0,84±0,06	0,59±0,03**	0,83±0,04	0,69±0,09*	<0,01
<11S %	34,2±2,2	24,2±1,5*	33,9±1,9	30,2±1,8	<0,05
г/л	0,79±0,02	0,48±0,03***	0,78±0,05	0,65±0,1	<0,01

Примітка: достовірність різниці показників в основній групі та групі зіставлення до і після лікування при значеннях Р: * - <0,05, ** - <0,01, *** - 0,001; Р - достовірність різниці між показником у основній групі та групі зіставлення після завершення лікування.

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу сприяє нормалізації імунологічних показників як з боку клітинної ланки імунітету, так і гуморальних показників, насамперед рівня ЦІК та їх фракційного складу. У таблиці 2 узагальнено дані щодо впливу заявленого способу лікування на показники ПАР та місцевого імунітету у жінок, які страждають на непліддя імунного генезису. Так, рівень лізоциму сироватки більш істотно збільшувався саме в основній групі (з 5,1±0,07мкг/мл; Р<0,01). У той же час у групі зіставлення вірогідної різниці цього показника до і після лікування не відмічено. У цілому рівень лізоциму сироватки у жінок основної групи після лікування в 1,7 рази перевищував такий у групі зіставлення (Р<0,05). Аналогічна тенденція відмічалася і стосовно рівня лізоциму шийного слизу. Так, якщо у пацієнток групи зіставлення напередодні внутрішньоматкового осіменіння даний показник дорівнював 21,8±0,3мкг/мл, що вірогідно відрізнялося від норми (Р<0,05), то майже у всіх пацієнток основної групи після проведення лікування відповідно до заявленого способу, рівень лізоциму шийного слизу чітко зростав, досягаючи значення 24,2±0,5мкг/мл, що було в межах норми (Р>0,1).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування на показники ПАР і місцевого імунітету у жінок, які страждають на непліддя імунного генезису (М±m)

Показники	Заявлений спосіб (n=32)		Відомий спосіб (n=25)		Р
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лізоцим: сироватки, мкг/мл	5,1±0,07	9,7±0,3**	5,2±0,06	5,6±0,1	<0,05
шийного слизу, мкг/мл	22,2±0,4	24,2±0,5	21,6±0,7	21,8±0,3	>0,1
Бета-лізину, %	109,3±3,2	72,4±2,1*	111,2±2,8	98,2±1,5	<0,05
slgA: шийного слизу, мг/мл	0,203±0,004	0,145±0,001**	0,208±0,007	0,21±0,003	<0,001
IgA сироватки, г/л	2,12±0,2	1,32±0,2**	2,19±0,4	1,99±1,2	<0,01

Примітка: достовірність різниці показників в основній групі та групі зіставлення до і після лікування при значеннях Р: * - <0,05, **-<0,01,***- <0,001; Р - достовірність різниці між показником у основній групі та групі зіставлення після завершення лікування.

Щодо рівня slgA цервікального слизу та сироваткового IgA, то у більшості жінок основної групи після завершення курсу лікування згідно до заявленого способу, відмічалася чітка тенденція до їх нормалізації. Так, якщо в групі зіставлення вірогідної різниці між вмістом slgA у цервікального слизу до і після лікування не відмічено (0,208±0,007мг/мл та 0,210±0,003мг/мл відповідно), та в основній групі кратність різниці між цими показниками дорівнювала в середньому в 1,6 рази (Р<0,001). Рівень сироваткового IgA у жінок основної групи знижувався в середньому в 1,6 рази (з 2,12±0,2г/л до 1,32±0,2г/л; Р<0,01), у той час, як у групі зіставлення вірогідної різниці не відмічено (Р>0,1).

Таким чином, використання заявленого способу лікування у жінок з непліддям імунного генезису до проведення внутрішньоматкового осіменіння сприяє нормалізації системного та місцевого імунітету, що полягає у ліквідації Т-лімфоцитів, зниженні до норми концентрації ЦІК сироватки крові, нормалізації фракційного складу імунних комплексів, та поліпшенні показників місцевого імунітету.

Поряд з цим у основній групі мала місце більш виражена клінічна ефективність лікування. Так, вагітність настала у 19 з 32-х (59,4%) жінок основної групи, при цьому у 8-й пацієнток фізіологічним шляхом після проведення лікування; у решти 11-ти жінок - після здійснення внутрішньоматкового осіменіння. Всі діти народилися живими у задовільному стані. Період ранньої адаптації та ранній неонатальний період у всіх цих дітей відхилень від меж норми не мав. Післяпологовий період у породіль основної групи перебігав задовільно, при цьому гнійно-запальних ускладнень не відмічено ні в одному випадку.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад1.

Пацієнтка Х., 25 років, бухгалтер, знаходиться на обліку у жіночій консультації з діагнозом первинного непліддя нез'ясованого генезису. З анамнезу відомо, що росла і розвивалася відповідно до віку. Менструальна функція з 13 років, не порушена. Шкідливих звичок немає. Постійно мешкає в умовах великого індустріального міста, умови життя задовільні. Статеве життя з 18 років. Шлюб перший, чоловікові 28 років, дітей немає, палить. Протягом року подружжя пара використовувала механічну контрацепцію. У подальшому протягом п'яти років регулярного статевого життя без використання контрацепції вагітність не настала. За медичною допомогою з приводу неплідності ні жінка, ні її чоловік раніше не зверталися. Після звернення до консультації та ретельного їх обстеження пацієнтка Х. визнана соматично та гінекологічно здоровою, а її чоловік соматично та фертильно здоровим. Але ж на підставі результатів діагностичних тестів щодо виявлення аглютинуючих антиспермальних антитіл при наявності спонтанної аглютинації в еякуляті та негативного результату посткоїтального тесту в даному шлюбі встановлено наявність імунного фактору неплідності.

Ан. крові: Ер-3,3·10¹²/л; Нв-112г/л; КП-0,96; Л-5,2·10⁹; е-1, п-4, с-55, л-35, м-5; ШОЕ-5мм/год. Ан. сечі без патології. Дані імунологічного обстеження: CD3+ - 52% (0,94г/л); ЦІК загальні - 2,3г/л, (>19S) ЦІК - 28% (0,64г/л),

(11S-19S) ЦІК - 36% (0,83г/л), (<11S) ЦІК - 36% (0,83г/л); Рівень лізоциму сироватки - 5,2мкг/мл, лізоциму шийного слизу - 22,1мкг/мл, бета-лізінів - 110%, секреторного ІgА шийного слизу - 0,206мг/мл, сироваткового ІgА - 2,2г/л.

Клінічний діагноз: первинне непліддя імунного генезису.

Хворій призначено лікування відповідно до заявленого способу - ербісол внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 30 днів поспіль та одночасно 30% розчину токоферолу ацетату по 1мл внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 30 днів поспіль. Після завершення курсу лікування при повторному імунологічному обстеженні встановлено покращення імунологічних показників: підвищення кількості CD3+ до 68% (1,36г/л); зниження концентрації ЦІК до 1,83г/л; нормалізація фракційного складу ЦІК, а саме підвищення великомолекулярної фракції (>19S) до 35% (0,64 г/л), зниження середньомолекулярної фракції (11S-19S) ЦІК до 35% (0,64г/л) та дрібномолекулярної (<11S) ЦІК до 30% (0,55 г/л). Після завершення лікування згідно із заявленим способом рівень лізоциму сироватки склав 8,8мкг/мл, лізоциму шийного слизу - 23,3мкг/мл, бета-лізінів - 85%, секреторного ІgА шийного слизу - 0,165мг/мл, сироваткового ІgА - 1,67г/л. Проведено внутрішньоматкове осіменіння, після чого у пацієнтки Х. настала вагітність, яка перебігала без ускладнень і закінчилася нормальними пологами. Народилася дівчинка вагою 3500г з оцінкою за шкалою Апгар 8 балів. Післяпологовий і ранній неонатальний період перебігали задовільно. Мати і дитина виписані додому.

Приклад 2.

Пацієнтка Р., 29 років, домогосподарка, знаходиться на обліку у жіночій консультації з діагнозом непліддя нез'ясованого генезису. З анамнезу відомо, що в дитинстві росла і розвивалася нормально, навчалася добре. Менструальна функція з 12 років, встановилася відразу. Мешкає у великому промисловому регіоні з забрудненням довкілля екологічно несприятливими речовинами (викиди підприємства металургійної промисловості), умови життя задовільні. Статеве життя з 17 років. У 19 років народила від перших фізіологічних пологів хлопчика вагою 3000г з оцінкою за шкалою Апгар 9 балів. У подальшому застосовувала місцеву контрацепцію за допомогою сперміцидів. З 22 років перебуває у розлученні, з її слів, в зв'язку із зловживанням чоловіком алкоголю. У 26 років вийшла заміж удруге. Чоловікові 35 років, палить, від першого шлюбу має двох дітей. У подальшому протягом трьох років регулярного статевого життя без використання контрацепції у даній подружньої пари вагітність не настала. За медичною допомогою зверталися двічі. Після ретельного обстеження у спеціалізованому медичному закладі було встановлено імунний фактор неплідності.

Ан. крові: Ер-3,2·10¹²/л; Нв-118г/л; КР-0,96; Л-5,8·10⁹/л; е-1, п-3, с-56, л-35, м-5; ШОЕ-4мм/год. Ан. сечі без патології. Дані імунологічного обстеження: CD3+- 50% (0,85г/л); ЦІК загальні - 2,6г/л, (>19S) ЦІК - 25% (0,65г/л), (11S-19S) ЦІК - 40% (1,04г/л), (<11S) ЦІК - 35% (0,91г/л); Рівень лізоциму сироватки - 4,8мкг/мл, лізоциму шийного слизу - 20,9мкг/мл, бета-лізінів - 120%, секреторного ІgА шийного слизу - 0,21мг/мл, сироваткового ІgА - 2,5г/л.

Клінічний діагноз: вторинне непліддя імунного генезису.

Було призначено лікування відповідно до заявленого способу, тобто введення ербісолу внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом 40 днів поспіль та одночасно аевіту внутрішньом'язово по 1мл 1 раз на день протягом 40 днів поспіль. При повторному імунологічному обстеженні після завершення лікування згідно до заявленого способу було встановлено покращення імунологічних показників, а саме: підвищення кількості CD3+-лімфоцитів до 72% (1,38г/л); зниження концентрації ЦІК до 1,9г/л, а також нормалізація молекулярного складу ЦІК: підвищення вмісту великомолекулярних (>19S) ЦІК до 45% (0,85г/л), зниження концентрації середньомолекулярних (11S-19S) ЦІК до 35% (0,67г/л) та дрібномолекулярних (<11S) ЦІК - 20% (0,38г/л). Рівень лізоциму сироватки після завершення лікування склав 8,7мкг/мл, лізоциму шийного слизу - 23,6мкг/мл, бета-лізінів - 85%, секреторного ІgА шийного слизу - 0,15мг/мл, сироваткового ІgА - 1,4г/л.

Після здійснення внутрішньоматкового осіменіння через 3 місяці від початку лікування у пацієнтки Р. настала вагітність, яка перебігала без ускладнень і закінчилася нормальними пологами. Народився хлопчик вагою 3200 г з оцінкою за шкалою Апгар 9 балів. Післяпологовий і ранній неонатальний період перебігали задовільно. Мати і дитина виписані додому.

Отже, заявлений спосіб лікування сприяє прискоренню ліквідації системних та місцевих імунних порушень у жінок, які страждають на непліддя імунного генезису, у зв'язку з чим підвищує вірогідність настання вагітності у порівнянні зі способом-прототипом. Він характеризується доброю переносимістю хворими, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на вказані препарати. Спосіб відносно недорогий, нескладний у виконанні, не потребує дефіцитних або коштовних ліків, заключається у використанні вітчизняних препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 290 гривень на 1 жінку. Нами не відмічено наявності побічної дії ербісолу або антиоксидантів, тобто препаратів, які використовуються при здійсненні заявленого способу, в тому числі були відсутні алергічні реакції. Оскільки заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, він може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.