



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97461** (13) **C2**
(51) **МПК (2012.01)**
A61K 35/14 (2006.01)
A61P 15/00
A61P 15/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ СПОСОБУ ВАКЦИНАЦІЇ АВТОЛЕЙКОЦИТАМИ ЯК СПОСОБУ ЛІКУВАННЯ ІДІОПАТИЧНОЇ ОЛІГО- ТА АСТЕНОЗООСПЕРМІЇ

1

(21) а201112933
(22) 03.11.2011
(24) 10.02.2012
(46) 10.02.2012, Бюл.№ 3, 2012 р.
(72) ГЕРАСУН БОРИС АБРАМОВИЧ, КОПЕЦЬ РОМАН АНДРІЙОВИЧ
(73) ГЕРАСУН БОРИС АБРАМОВИЧ, КОПЕЦЬ РОМАН АНДРІЙОВИЧ
(56) UA 13766 U, 15.04.2006.
UA 90646 C2, 11.05.2010.
UA 25033 U, 25.07.2007.
RU 2286154 C2, 27.07.206.
RU 2157693 C1, 20.10.2000.
RU 2302265 C1, 10.07.2007.

2

JP 5194207 A, 03.08.1993.
CN 101766736 A, 07.07.2010.
Новик А.А., Иванов Р.А. Клеточная терапия / Под. Ред. Ю.Л. Шевченко. - М:ООО "Медицинское информационное агентство", 2008. - 240 с.
Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, Київ - 2006.
(57) Застосування способу вакцинації аутолейкоцитами як способу лікування ідіопатичної оліго- та астенозооспермії.

Винахід належить до медицини, зокрема клінічної імунології та урології, та може бути використаний для лікування хворих із порушенням сперматогенезу невідомої етіології (ідіопатична олігоастенозооспермія).

Генетично зумовлені та урологічні причини чоловічого безпліддя виявляють в середньому в 40 % пацієнтів [1]; за даними ВООЗ, що отримані шляхом обстеження 7053 хворих із чоловічим безпліддям, у 75,1 % обстежених причини порушення фертильності не були встановлені (ідіопатичні порушення сперматогенезу). У хворих із ідіопатичним порушенням сперматогенезу чоловіче безпліддя може бути наслідком багатьох захворювань організму, включаючи судинні ураження, хвороби центральної та периферійної нервової системи, печінкову та ниркову недостатність та ін. [1, 3].

Відомі способи терапії пацієнтів із ідіопатичною оліго- та астенозооспермією передбачають емпіричний підхід до лікування. Сьогодні емпірична терапія заснована на використанні різних медикаментозних препаратів, зокрема андрогенів або антиестрогенів, глюкокортикостероїдних гормонів, вітамінів, гепатопротекторів, ангіопротекторів, стимуляторів клітинного метаболізму тощо.

Недоліком емпіричного лікування хворих із невідомою причиною порушення сперматогенезу є значний суб'єктивізм у виборі препаратів. Ефективність такого методу лікування є низькою.

Відомий також спосіб лікування олігоастенозооспермії шляхом внутрішньовенного введення стовбурових клітин [1]. Терапія стовбуровими клітинами вважається перспективною при багатьох захворюваннях, бо часто призводить до покращення функції органа (тканини) або поновлення втраченої функції [4].

Недоліком відомого способу у разі його використання для лікування хворих з порушенням якості сперми, крім високої вартості, є необхідність відбору пацієнтів, які потребують саме такого лікування. Використання стовбурових клітин для емпіричної терапії є малоефективним.

Відомий спосіб вакцинації аутолейкоцитами, який полягає у введенні аутолейкоцитів (імуноцитотерапія) та складається з двох етапів: виділення лейкоцитів та їх введення пацієнту. Цей спосіб застосовується для лікування хворих на хронічні вірусні гепатити В і С (5).

В основу винаходу поставлена задача створити більш ефективний спосіб терапії хворих з ідіопатичною оліго- та астенозооспермією, зокрема

(19) **UA** (11) **97461** (13) **C2**

пацієнтів, в яких немає ознак зв'язку між порушенням якості сперми та генетичними або урологічними дефектами, шляхом зменшення різних патологічних проявів автоімунного процесу, зокрема синтезу криоглобулінів та судинних уражень (системних васкулітів), що, в свою чергу, нормалізує сперматогенез.

Поставлена задача досягається застосуванням способу вакцинації автолейкоцитами, вперше як способу лікування ідіопатичної оліго- та астенозооспермії.

Досліджено, що імунізація автолейкоцитами позитивно впливає на функції гуморального та клітинного імунітету, що проявляється послабленням автоімунних процесів різного походження та клінічних проявів системних васкулітів, а також супроводжується значним зменшенням концентрації у сироватці крові патологічних білків криоглобулінів [5, 6]. Відомо, що синдром криоглобулінемії є імунозалежним процесом, який призводить до ураження практично всіх органів систем, в першу чергу судин. Від локалізації судинних уражень залежать прояви хвороби, зокрема часто уражуються нирки, печінка, нервова система, система травлення [7, 8], тобто виникають стани, які можуть бути причиною порушення якості сперми. Отже перевагою запропонованого способу є значно ширший діапазон лікувального впливу, зокрема у разі, коли причина олігоастенозооспермії є невстановленою, має принципово важливе значення.

Запропонований спосіб вакцинації автолейкоцитами проводять наступним чином.

Автолейкоцити виділяють шляхом відстоювання гепаринізованої венозної крові. Для цього венозну кров в об'ємі 20-50 мл набирають у флакон з гепарином з розрахунку 50 од. гепарину на 10 мл крові (об'єм залежить від кількості лейкоцитів у 1 мл крові). Розливають по 10 мл по пробірках, які під кутом 45° інкубують у термостаті при температурі 37 °С протягом 90-140 хв. Плазму крові обережно, не допускаючи перемішування, відсмоктують, лімфоцити двічі відмивають не менше, ніж у п'ятикратному об'ємі 0,9 % розчину натрію хлориду центрифугуванням при 200 г 5 хвилин. Осад ресуспендують у 1,0-1,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Суспензію автоклітин вводять внутрішньошкірно за допомогою шприца до утворення "лимонної кірочки" по 0,1 мл у 8-10 точок у шкіру спини (між лопатками).

Підтвердженням ефективності даного способу лікування хворих на ідіопатичну оліго- та астенозооспермію проведено спостереження за 22 пацієнтами, які пройшли детальне обстеження, відповідно до вимог ВОЗ, але встановити причину порушення сперматогенезу в них не вдалося.

Безпосередньо перед процедурою, через 10-14 днів та через 1-3 місяці після процедури у хворих досліджували еякулят і визначали наступні показники спермограми: концентрацію сперматозоїдів (млн./мл), їхню загальну кількість (млн.), прогресивну рухомість (%), нормальні форми (%).

Ефективність лікування підтверджена наступними дослідженнями.

1. До лікування у 3 хворих з 22 (13,64 %) концентрація сперматозоїдів не перевищувала

10 млн./мл, а через 10-14 днів після процедури становила ≥ 20 млн./мл (норма, відповідно до нормативів ВОЗ), нормалізувалися й інші показники (100 %);

2. До лікування в 19 пацієнтів з 22 (86,36 %) концентрація сперматозоїдів становила понад 10 млн./мл, але не досягала 20 млн./мл. Через 10-14 днів після внутрішньошкірного введення автолейкоцитів у 12 хворих концентрація дорівнювала ≥ 20 млн./мл (63,16 %); у всіх хворих з нормалізацією концентрації сперматозоїдів нормалізувалися й інші досліджувані показники спермограми.

Отже, загальна ефективність лікування становила 62,18 % (15 з 22 хворих). Особливо ефективним виявилось лікування хворих, в яких при обстеженні була встановлена поліклональна змішана криоглобулінемія (7 з 22 хворих - 31,81 %): нормалізація показників спермограми спостерігалась у всіх пролікованих (100 %).

Приклад клінічного спостереження.

Хворий К., 41 рік, шлюб перший, триває 8 років. Від вагітності не застерігалися, проте дітей від дружини (чи інших статевих партнерів) не було. При детальному обстеженні, згідно з прийнятим алгоритмом та рекомендаціями ВОЗ, визнаний практично здоровим, крім порушень сперматогенезу, патологічних змін організму не було виявлено. У аналізі еякуляту (аналіз від 18.12.2010 року) концентрація сперматозоїдів становила 1 млн./мл, усього в еякуляті 2,4 млн., нерухомість - 100 %. Через 12 днів після внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами концентрація сперматозоїдів становила 111 млн./мл, усього в еякуляті 307,8 млн., рухомих сперматозоїдів - 50 % (46 та 4 % категорій А і В, відповідно).

Ефективність внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами можна пояснити багатофакторною комплексною дією автореактивних клітин на організм. Відомо, що Т-лімфоцити можуть переносити автоімунні хвороби. З цього випливає, що при внутрішньошкірному введенні автореактивні клітини можуть викликати стан активності клітинної лімфоцитарно опосередкованої імунної відповіді. Важливим є і процес корекції сітки Ерне - ідіотип-антиідіотипічної регуляції імунної відповіді, що підтверджується зростанням антиідіотипічних антитіл в сироватці крові хворих після лейкоцитарної імунізації.

Ще один механізм може включитися при цій імунній маніпуляції: активація CD3⁺, CD8⁺, CD28⁺-лімфоцитів, одночасно з блокуванням Fc-рецепторів, а також глікопротеїнових, лектинових рецепторів на В-лімфоцитах [4]. Отже, внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами може сприяти нормалізації різноманітних порушень імунної системи, в т.ч. прихованих, серед яких можуть бути не діагностовані автоімунні зміни, криоглобулінемія, васкуліти та інші численні патологічні процеси.

Джерела інформації:

1. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. - М.: Эксмо, 2009. - 240 с.

2. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. -

WHO, 3-th ed.: Cambridge university press, 2000. - 90 p.

3. Новик А.А., Иванов Р.А. Клеточная терапия /Под ред. Ю.Л. Шевченко. - М.:ООО "Медицинское информационное агентство", 2008. - 240 с.

4. Якобисяк М. Імунологія /переклад з польської за ред. В.В. Чоп'як. - Вінниця: Нова книга, 2004. - 672 с.

5. Патент України № 13766, кл. А61К39/00. публ. 2006 р.

6. Чоп'як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінімічний синдром - D89.1 (методичні рекомендації МОЗ України). - Київ, 2006.

7. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Р.П. Васкулиты и васкулопатии. - Ярославль: Верхняя Волга, 1999. - 616 с.

8. Константинова Н.А. Кріоглобуліни и патология. - М.: Медицина, 1999 - 176 с.