



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17765** (13) **U**
(51) **МПК**
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 31/025 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДДА ІМУННОГО ГЕНЕЗУ У ЖІНОК

1

(21) u200603683
(22) 04.04.2006
(24) 16.10.2006
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.
(72) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна, Гусаківська Оксана Володимирівна
(73) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна, Гусаківська Оксана Володимирівна
(57) 1. Спосіб лікування непліддя імунного генезу у жінок, що включає введення імуноактивних препара-

2

тів, зокрема ербісолу та циклоферону, вітамінів з антиоксидантною дією (аевіт, токоферолу ацетат), з подальшим внутрішньоматковим осіменінням, який **відрізняється** тим, що додатково вводять сироп ехінацеї пурпурової.
2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що сироп ехінацеї пурпурової вживають усередину по 10-15мл після їжі 3 рази на день протягом 7-8 тижнів поспіль.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до акушерства та гінекології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з тим, що частота розвитку непліддя імунного генезу в сучасних умовах значно зросла. При цьому встановлена суттєва патогенетична роль порушень з боку імунної системи, які включаються в розвитку вторинних імунодефіцитних станів та активації ауто-імунних реакцій. Тому корекція імунологічних порушень одночасно із внутрішньоматковим осіменінням є основним напрямком лікування непліддя імунного генезу.

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

Однак, цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки використання лише вітамінів не забезпечує нормалізацію імунологічних показників у значної кількості жінок із непліддям імунного генезу; тому він потребує подальшого удосконалення.

Відомий також спосіб лікування непліддя імунного генезу у жінок шляхом введення імуноактив-

них препаратів, які 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 інсеминацією [Грищенко В.И. Некоторые аспекты регулирования рождаемости. -Киев: Здоров'я, 1988. - 208с]. Але цей спосіб також недостатньо ефективний, тому що у частини хворих не забезпечується нормалізація імунологічних показників.

Відомий спосіб лікування непліддя імунного генезу у жінок шляхом введення вітамінів з антиоксидантними властивостями та ербісолу в якості імуноактивного препарату з послідуною внутрішньоматковим осіменінням [Деклараційний патент України на винахід №65098А, МПК⁷ А61К35/14, А61К31/00. -Опубл. 15.03.2004, Бюл. №3]. Цей спосіб також недостатньо ефективний.

Тому був запропонований спосіб лікування непліддя імунного генезу у жінок шляхом введення вітамінів з антиоксидантними властивостями та комбінації імуноактивних препаратів ербісолу та циклоферону [Деклараційний патент України на корисну модель №11569, МПК (2006) А61К35/14, А61К31/025. - 16.01.2006. - Бюл. №1, 2006р].

До недоліків найближчого аналога відноситься

(19) **UA** (11) **17765** (13) **U**

те, що введення ербісолу та циклоферону у частини жінок не забезпечує нормалізацію імунних показників та ліквідацію аутоімунних реакцій, і тому при послідовному введенні сперми у порожнину матки при інсемінації вагітність не виникає внаслідок аутоімунної імобілізації спермій.

Задачею корисної моделі є підвищення ефективності існуючого способу лікування непліддя імунного генезу у жінок шляхом введення в якості імуномодуючого препарату сироп ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*), у результаті чого досягається ліквідація системних і місцевих імунних порушень та підвищується число жінок, які можуть завагітніти.

Ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea* Moench.) відноситься до сімейства складноквіткових. Корені цієї рослини містять ефірну олію (до 1,4%), смоли, фітостерини, ехінацин, ехінакозид, полісахариди, у квітках - 0,13-0,48% ефірної олії. Препарати кореневищ та коренів ехінацеї пурпурової, зокрема сироп ехінацеї, відносяться до групи лікарських засобів, які здійснюють чітко виражений імуномодуючий ефект, а також поліпшують процеси обміну речовин в організмі. Препарати ехінацеї пурпурової сприяють підвищенню активності неспецифічних факторів захисту організму, тобто ПАР. Стимулююча дія на імунну систему препаратів ехінацеї пурпурової пов'язана переважно з активацією клітинного імунітету - фагоцитарної активності нейтрофілів, макрофагів, хемотаксису гранулоцитів, що сприяє вивільненню великої кількості цитокінів. Препарати ехінацеї пурпурової мають також виражені протизапальні, противиразкові властивості, здійснюють бактеріостатичну, антибактеріальну, фунгіцидну і ранозагоюючу дію, а також впливають на нервову систему. Ехінацея пурпурова проявляє антиоксидантні властивості, пригнічуючи інтенсивність процесів вільнорадикального окислювання. Інулін, левулоза і бетаїн, які входять до складу препарату, поліпшують процеси обміну, особливо в печінці і нирках. Сироп ехінацеї випускається вітчизняною фармацевтичною промисловістю, зокрема Луганською фармацевтичною фабрикою, є в достатній кількості в аптечній мережі України, та доступний за ціною.

Наша пропозиція щодо додаткового включення сиропу ехінацеї пурпурової в комплекс лікування непліддя імунного генезу у жінок базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах, а потім підтвердженій в клініці закономірності, яка полягає в сумарній та взаємному потенціюванні фармакологічної дії ербісолу, циклоферону та сиропу ехінацеї пурпурової при їх спільному введенні в плані нормалізації показників імунологічного гомеостазу, та стимуляції продукції ендогенного інтерферону, а також суттєвого підвищенню природної антиінфекційної резистентності. Клініко-патогенетичний ефект спільного введення ербісо-

лу, циклоферону та сиропу ехінацеї пурпурової суттєво перевищує просту сумарну ефективність вказаних препаратів. Раніше сироп ехінацеї пурпурової при лікуванні непліддя імунного генезу у жінок не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: жінці, у якої діагностовано непліддя імунного генезу, вводять ербісол та циклоферон у середньотерапевтичних дозах та додатково призначають сироп ехінацеї пурпурової усередину по 10-15мл після прийому їжі 3 рази на день протягом 7-8 тижнів поспіль. Після завершення курсу імунокорекції проводять внутрішньоматкове запліднення.

При розробці заявленого способу лікування непліддя імунного генезу у жінок нами було обстежено дві групи хворих, які були рандомізовані за віком та характером імунологічних порушень, - основна (35 осіб), якій на етапі до внутрішньоматкового осіменіння проводилося лікування відповідно до заявленого способу, та група зіставлення (32 особи), яка лікувалася відповідно до відомого способу-прототипу.

Поряд із загальноклінічними та лабораторними методами вивчалися деякі імунологічні показники, які 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 велике - (>19S), середньо - (11S-19S) та дрібномолекулярних (<19S) імунних комплексів. Також вивчали рівень лізоциму та бета-лізину у сироватці крові за загальноприйнятими методиками. Для судження про стан місцевого імунітету досліджували також вміст лізоциму та секреторного IgA (sIgA) у цервікальному слизі.

Проведення спостереження дозволили встановити, що здійснення курсу лікування у жінок основної групи із непліддям імунного генезу, 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 $2,35 \pm 0,14$ г/л до $1,97 \pm 0,3$ г/л (при нормі $1,88 \pm 0,23$ г/л; $P > 0,05$) та одночасно ліквідувалася Т-лімфопенія (при вихідному показнику $51,5 \pm 1,5\%$ при нормі $72,4 \pm 2,2\%$) (таблиця 1).

Таблиця 1

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

Показники	Заявлений спосіб (n=35)		Відомий спосіб (n=32)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
CD3+, Г/л%	0,94±0,04	1,39±0,05**	0,96±0,05	0,98±0,02	>0,1
	51,5±1,5	69,6±1,1*	51,9±1,8	54,3±2,1	<0,05
ЦІК заг., г/л	2,35±0,14	1,97±0,3*	2,28±0,16	2,17±0,63	<0,05
>19S, % г/л	32,8±1,6	46,6±0,9*	31,5±1,5	7,7±2,3	>0,1
	0,69±0,04	0,93±0,02***	0,67±0,04	0,82±0,11	<0,01
11S-19S, % г/л	34,4±1,5	29,2±2,1	38,5±1,8	32,4±1,4	>0,1
	0,84±0,06	0,59±0,03^	0,84±0,04	0,69±0,09*	<0,01
<11S, % г/л	34,7±2,2	23,9±1,5*	33,8±1,9	30,4±1,8	<0,05
	0,78±0,02	0,47±0,03***	0,79±0,05	0,66±0,1	<0,01

Примітка: достовірність різниці показників в основній групі та групі зіставлення до і після лікування при значеннях P:

*-<0,05,

**-<0,01,

***-<0,001;

P - достовірність різниці між показником у основній групі та групі зіставлення після завершення лікування.

Поряд з цим відмічено більш істотне зниження рівня найбільш патогенних дрібномолекулярних фракцій ЦІК (<11S) як в абсолютному (з 0,78±0,02г/л до 0,47±0,03г/л; P<0,001), так і відносному (з 34,7±2,2% до 23,9±1,5%; P<0,05) обчисленні; така ж тенденція відмічена і відношенні середньомолекулярних фракцій - зменшення їхнього рівня. Після завершення лікування у більшості жінок основної групи дані показники були в межах норми. У групі зіставлення відмічалася теж позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, яка істотно відрізнялася як від показників норми, так і основної групи, що вказувало на збереження

у більшості жінок з групи зіставлення дисбалансу фракційного складу ЦІК. 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 генезу. Так, рівень лізоциму сироватки більш істотно збільшувався саме в основній групі (з 4,9±0,07мкг/мл до 9,8±0,3мкг/мл; P<0,01).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування
непліддя імунного генезу у жінок на показники ПАР і місцевого імунітету ($M \pm m$)

Показники	Заявлений спосіб (n=35)		Відомий спосіб (n=32)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Лізоцим: сироватки, мкг/мл	4,9±0,07	9,8±0,3**	5,1 ± 0,06	5,7±0,1	<0,05
шиїчного слизу, мкг/мл	21,9±0,4	24,5±0,5	21,1±0,7	21,7±0,3	>0,1
Бета-лізини, %	108,9 ± 3,2	72,1 ± 2,1*	110,4 ± 2,8	97,9 ± 1,5	<0,05
sIgA: шийкового слизу,мг/мл	0,205±0,004	0,144±0,001**	0,206±0,007	0,201 ± 0,003	<0,001
IgA сироватки, г/л	2,18±0,2	1,31±0,2**	2,21±0,4	1,98±1,2	<0,01

Примітка: достовірність різниці показників в основній групі та групі зіставлення до і після лікування при значеннях P:

*-<0,05,

**-<0,01,

***-<0,001;

P - достовірність різниці між показником у основній групі та групі зіставлення після завершення лікування

У той же час у групі зіставлення вірогідної різниці цього показника до і після лікування не відмі-

чено. У цілому рівень лізоциму сироватки у жінок основної групи після лікування в 1,72 рази пере-

вищував такий у групі зіставлення ($P < 0,05$). Аналогічна тенденція відмічалася і стосовно рівня лізоциму шийчного слизу. Так, якщо у пацієнток групи зіставлення напередодні внутрішньоматкового осіменіння даний показник дорівнював $21,7 \pm 0,3$ мкг/мл, що вірогідно відрізнялося від норми ($P < 0,05$), то майже у всіх пацієнток основної групи після проведення лікування відповідно до заявленого способу, рівень лізоциму шийчного слизу чітко зростав, досягаючи значення $24,5 \pm 0,5$ мкг/мл, що було в межах норми ($P > 0,1$).

Щодо рівня sIgA 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 sIgA у цервікального слизу до і після лікування не відмічено ($0,206 \pm 0,007$ мг/мл та $0,201 \pm 0,003$ мг/мл відповідно), то в основній групі кратність різниці між цими показниками дорівнювала в середньому в 1,42 рази ($0,205 \pm 0,004$ мг/мл та $0,144 \pm 0,001$ мг/мл відповідно; $P < 0,001$). Рівень сироваткового IgA у жінок основної групи знижувався в середньому в 1,7 рази (з $2,18 \pm 0,2$ г/л до $1,31 \pm 0,2$ г/л; $P < 0,01$), у той час, як у групі зіставлення вірогідної різниці не відмічено ($P > 0,1$).

Таким чином, використання заявленого способу лікування у жінок з непліддям імунного генезу до проведення внутрішньоматкового осіменіння сприяє нормалізації системного та місцевого імунітету, що полягає у ліквідації Т-лімфопенії, 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 24 з 35-х (68,6%) жінок основної групи, при цьому у 10-и пацієнток фізіологічним шляхом після проведення лікування; у решти 14-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.

Приклад 1

Пацієнтка З., 26 років, вчитель початкових класів середньої школи, знаходиться на обліку у жіночій консультації з діагнозом первинного непліддя нез'ясованого генезу. З анамнезу відомо, що росла і розвивалася відповідно до віку. Менструальна функція з 13 років, не порушена. Шкідливих звичок не має. Постійно мешкає в умовах великого індустріального міста, умови життя задовільні. Статеве життя з 19 років. Шлюб перший, чоловікові 30 років, дітей не має, палить. Протягом 2 років подружжя пара використовувала механічну контрацепцію. У подальшому протягом шести 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 З. визнана соматичне та гінекологічне здоровою, а її чоловік соматичне та фертильне 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- $3,4 \times 10^{12}$ /л; Нв-115 г/л; КР-0,95; Л- $5,3 \times 10^9$ /л; е-1, п-3, с-55, л-37, м-4; ШОЕ-6 мм/год. Ан. сечі без патології. Дані імунологічного обстеження: CD3+-53% (0,94 г/л); ЦЖ загальні - 2,35 г/л, (>19S) ЦІК-25% (0,63 г/л), (11S-19S) ЦІК-37% (0,83 г/л), (<11S) ЦІК-38% (0,84 г/л). Рівень лізоциму сироватки - 5,1 мкг/мл, лізоциму шийчного слизу - 22,2 мкг/мл, бета-лізину - 109%, секреторного IgA шийчного слизу - 0,205 мг/мл, сироваткового IgA - 2,3 г/л.

Клінічний діагноз: первинне непліддя імунного генезу.

Хворій призначено лікування відповідно до заявленого способу: введення ербісолу, циклоферону, вітамінів з антиоксидантною дією (аевіт, токоферолу ацетат) у середньо терапевтичних дозах та додатково ехінацеї пурпурової усередину по 10 мл після їжі 3 рази на день протягом 7 тижнів поспіль, з подальшим внутрішньоматковим осіменінням.

Після завершення курсу лікування при повторному імунологічному обстеженні встановлено покращення імунологічних показників: підвищення кількості CD3+ до 69% (1,36 г/л); зниження концентрації ЦІК до 1,85 г/л; нормалізація фракційного складу ЦІК, а саме підвищення великомолекулярної фракції (>19S) до 37% (0,64 г/л), зниження середньомолекулярної фракції (11S-19S) ЦІК до 36% (0,64 г/л) та дрібномолекулярної (<11S) ЦІК до 27% (0,55 г/л). Після завершення лікування згідно із заявленим способом рівень лізоциму сироватки склав 8,9 мкг/мл, лізоциму шийчного слизу - 23,4 мкг/мл, бета-лізину - 87%, секреторного IgA шийчного слизу - 0,166 мг/мл, сироваткового IgA - 1,68 г/л. Проведено внутрішньоматкове осіменіння, після чого у пацієнтки З. настала вагітність, яка перебігала без ускладнень і закінчилася нормальними пологами. Народився хлопчик вагою 3450 г з оцінкою за шкалою Апгар 8 балів. Післяпологовий і ранній неонатальний період перебігали задовільно. Мати і дитина виписані додому.

Приклад 2

Пацієнтка В., 30 років, бібліотекар обласної дитячої бібліотеки, знаходиться на обліку у жіночій консультації з діагнозом непліддя нез'ясованого генезу. 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 великого підприємства машинобудівної промисловості), умови життя задовільні. Статеве життя з 18 років. У 20 років народила від перших фізіологічних пологів дівчинку вагою 3500 г з оцінкою за шкалою Апгар 9 балів. У подальшому

застосовувала місцеву контрацепцію за допомогою сперміцидів. З 24 років перебуває у розлученні. У 26 років вийшла заміж удруге. Чоловікові 35 років, палить, від першого шлюбу має двох дітей. У подальшому протягом чотирьох років регулярного статевого життя без використання контрацепції у даної 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- $3,5 \times 10^{12}/л$; Нв-119г/л; КР-0,96; Л- $5,7 \times 10^9/л$; е-1, п-3, с-54, л-36, м-6; ШОЕ-4мм/год. Ан. сечі без патології. Дані імунологічного обстеження: CD3+-51% (0,85г/л); Ц1К загальні - 2,8г/л, (>19S) Ц1К-23% (0,65г/л), (11S-19S) Ц1К-39% (1,04г/л), (<11S) Ц1К-38% (0,91г/л); Рівень лізоциму сироватки - 4,7мкг/мл, лізоциму шийчного слизу - 20,8мкг/мл, бета-лізінів - 121%, секреторного IgA шийчного слизу - 0,22мг/мл, сироваткового IgA-2,45г/л.

Клінічний діагноз: вторинне непліддя імунного генезу.

Було призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме вводили ербісол, циклоферон, вітаміни з антиоксидантною дією (аевіт, токоферолу ацетат) у середньотерапевтичних дозах та додатково ехінацею пурпурову вживали усередину по 15мл після їжі 3 рази на день протягом 8 тижнів поспіль, з подальшим внутрішньоматковим осіменінням.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення лікування згідно до заявленого способу було встановлено покращення імунологічних показників, а саме: підвищення кількості СВЗ+-лімфоцитів до 73% (1,38г/л); зниження концентрації Ц1К до 1,85г/л, а також нормалізація мо-

лекулярного складу Ц1К: підвищення вмісту великомолекулярних (>198) Ц1К до 46% (0,85г/л), зниження концентрації середньомолекулярних (11S-19S) Ц1К до 36% (0,67г/л) та дрібномолекулярних (<11S) Ц1К-18% (0,36г/л). Рівень лізоциму сироватки після завершення лікування склав 8,6мкг/мл, лізоциму шийчного слизу - 23,7мкг/мл, бета-лізінів - 87%, секреторного IgA шийчного слизу - 0,17мг/мл, сироваткового IgA-1,48г/л.

Після здійснення внутрішньоматкового осіменіння через 3 місяці від початку лікування у пацієнтки В. настала вагітність, яка перебігала без ускладнень і закінчилася нормальними пологами. Народилася дівчинка вагою 3350г 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 із непліддям імунного генезу, 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 препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 278 гривень на 1 жінку. Нами не відмічено наявності побічної дії, в тому числі алергічних реакцій, від препаратів, які використовуються при здійсненні заявленого способу. Оскільки заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, він може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.