

**G
M
N**

***GEORGIAN
MEDICAL
NEWS***

ISSN 1512-0112

№ 12 (177) Декабрь 2009



TBILISI-NEW YORK

საქართველოს სამედიცინო სიახლენი
МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

აგრეთვე ღრმად მოხუცებულთა სტომატოლოგიური სტატუსის შესწავლა და ორთოპედიული მკურნალობის თვალსაზრისით მათი დახმარების საჭიროების განსაზღვრა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ შერჩენილი კბილების რაოდენობა ასაკთან ერთად მკვეთრად მცირდება. ხანდაზმულ ადამიანთა დიდ უმეტესობას აქვს კბილები, მაგრამ მათი საშუალო რაოდენობა მცირეა, ხოლო მდგომარეობა - არა-დამაკმაყოფილებელი. გამოვლენილია 65-79 წლის

ასაკობრივი კატეგორიის პირთა თერაპიული და ორთოპედიული მკურნალობის აუცილებლობა.

ზემოაღნიშნული მიუთითებს ხნიერი და ხანდაზმული ასაკის ადამიანებში კბილების შენარჩუნების მიმართ ფრთხილი დამოკიდებულების აუცილებლობაზე, განსაკუთრებით ქვედა ყბაზე, რათა გაუმჯობესდეს კბილების მოსახსნელი პროთეზების ფიქსაცია. სტომატოლოგიური დახმარების ძირითად სახეს ხანდაზმულებში და მოხუცებში წარმოადგენს ორთოპედიული მკურნალობა.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРТИЛОГЕН ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ АУТОИММУННОГО БЕСПЛОДИЯ

Шавлакадзе Н.О., Горгошидзе Б.В., Руруа Л.А.

*Кутаисский государственный университет им. А. Церетели;
НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания, Тбилиси*

Иммунная система играет значимую роль в репродукции человека [1,4,6,14]. Иммунные клетки и продукты их секреции вовлечены в процесс овуляции, подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, взаимодействия гамет и развития нормальной беременности [3,4,9,11-13]. Изменение иммунного гомеостаза может нарушить нормальный репродуктивный процесс и привести к снижению способности к зачатию, невынашиванию беременности и бесплодию [2,4,6,10]. Приблизительно у 25% пар бесплодие обусловлено аутоиммунными факторами [1,2,4-8,11]. Вопросы их проявления, влияния и лечения, по сей день, не до конца изучены.

Разработан и предложен новый растительный препарат фертилоген («Неофарм», Грузия, изобретение №П4645Р от 07.09.07) для лечения бесплодных пар с аутоиммунным генезом бесплодия [15].

Целью данного исследования явилось определить лечебный эффект препарата фертилоген при аутоиммунном бесплодии.

Материал и методы. Под нашим наблюдением в течение последних 1.5 лет находились 41 пара и 15 женщин в возрасте от 17 до 43 лет с диагнозом бесплодия аутоиммунного генеза с длительностью заболевания от 1 года до 13 лет.

По данным анамнеза у 26-и пациенток отмечалось первичное бесплодие, у 30-и - вторичное. Пациентки со вторичным бесплодием в анамнезе отмечали невынашивание или прерывание беременности на ранних сроках, у 5-и из них беременность прерывалась 4 раза.

До начала лечения пациентам было проведено полное клинико-лабораторное и гормональное обследования.

Из аутоиммунных факторов у пробандов были изучены антиспермальные (АСА), анти-овариальные (АОА) и антизонные (антитела к зоне пеллоцида - АЗПА) антитела. Определение происходило одновременно в крови, сперме и шеечной слизи. Изучали также инфекционный статус: в биологических материалах, взятых из цервикальных, вагинальных, уретральных областей, исследовали наличие половых инфекций (гонорея, хламидия, трихомониаз, микоплазма, уреаплазма, гарднерела, герпес, цитомегаловирус и др.) бактериоскопическими, бактериологическими, иммуноферментными и ПЦР методами.

После выявления инфекции пациентам и их половым партнерам одновременно проводили соответствующее антибактериальное, противовирусное лечение. Параллельно проводилась коррекция обнаруженных гормональных нарушений. Несмотря на проведенные мероприятия, беременность не наступила, что, по всей

вероятности, следует объяснить наличием аутоиммунных проблем, и поэтому спустя 6 месяцев половым партнерам был назначен только препарат «фертилоген».

Фертилоген пациенты получали per os по 200 мл 3 раза в день за 30 мин до еды и четвертый раз - перед сном. Терапия продолжалась в течение 26-и дней и, при необходимости, такие курсы повторялись 6 раз. Для оценки результатов лечения после 1, 2 и 6-и курсов лечения у пациентов изучали АСА, АОА и АЗПА в динамике.

Результаты и их обсуждение. Наиболее частое сочетание ($p < 0,005$; $r = 4,53$) выявлено между аутоиммунными параметрами и ассоциациями микоплазма-уреаплазма-хламидия.

Статистика лабораторных результатов приведена на диаграмме 1, на которой показаны АСА у 31-ой (58%) из 56-и бесплодных женщин в крови и шеечной слизи.

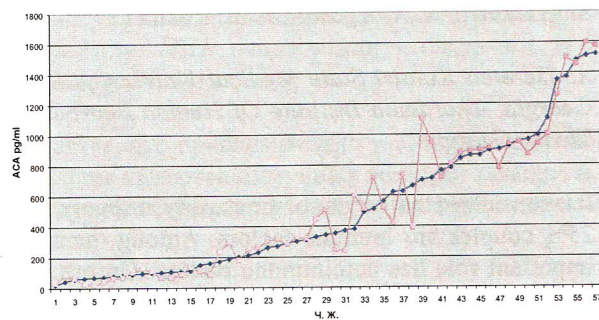


Диаграмма 1. Показатели АСА в крови (красная линия) и шеечной слизи (синяя линия) у 56-и бесплодных женщин до лечения

Из диаграммы 1 следует, что у женщин в шеечной слизи уровень АСА (ср. 651 pg/ml (в диап. 23-1605); $p = 0,43$) и в крови (ср. 479 pg/ml (в диап. 20-1796); $p = 0,28$) находятся почти на одном уровне. Тем же пациентам в крови определяли АОА и АЗПА (диаграмма 2).

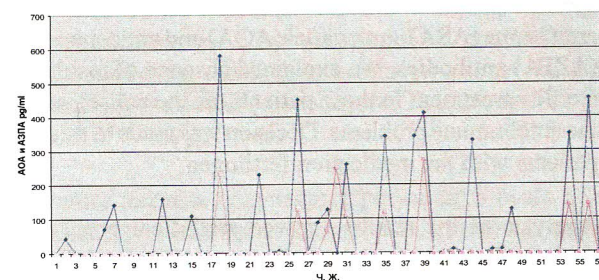


Диаграмма 2. Показатели титра АОА (синяя линия) и АЗПА (красная линия) у 56-и бесплодных женщин до лечения

Оказалось, что 18 (32%) женщин из 56-и были носителями АОА (ср. 290 pg/ml (в диап. 0-580); $p = 0,33$) и 9 (16%) - АЗПА (ср. 112 pg/ml (в диап. 0-276); $p = 0,49$). Из них у 8-и (14%) было подтверждено одновременное

статистически достоверное высокое носительство всех трех аутоантител ($p = 0,30$) (диаграмма 2).

У 21-го (51%) мужчины из 41-го титры АСА в крови и сперме были весьма высокие. Показатели в сперме были намного выше (ср. 371 pg/ml (в диап. 60-680); $P = 0,33$), чем в сыворотке крови (ср. 246 pg/ml (в диап. 95-550); $P = 0,30$), что и показано на диаграмме 3.

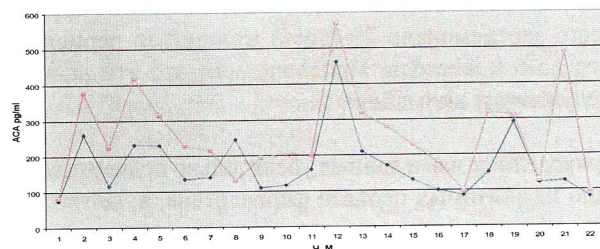


Диаграмма 3. Показатели титра АСА в крови (синяя линия) и в сперме (красная линия) у мужчин в бесплодных парах

В этой группе мужчин в сперме были зафиксированы показатели высокой агглютинации и низкой активности движения (астенозооспермия), при всем этом отмечалась высокая лейкоцитурия (пиоспермия) > 50 в п./зр (2-5 в норме).

Бесплодным парам был назначен фертилоген по соответствующей весовой схеме в течение 1-2-6 месяцев. Контроль результатов проводился в динамике. У большинства пациентов было подтверждено снижение титра АСА в динамике: как у мужчин (в крови и сперме), так и у женщин (в крови и шеечной слизи). Что касается количества АОА и АЗПА, их титр статистически достоверно снизился у 3,4% и 1,7% наблюдаемых, соответственно (диаграмма 4).

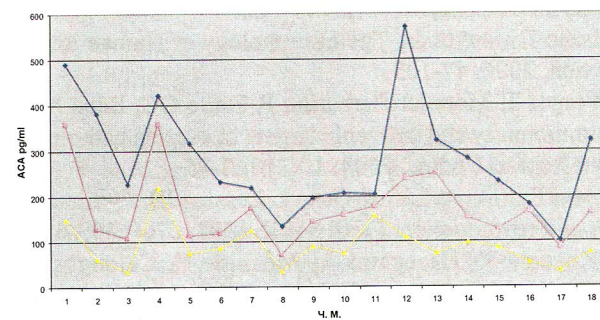


Диаграмма 4. Динамика титра АСА спустя один (синяя линия), три (красная линия) и шесть (желтая линия) месяцев лечения фертилогеном 18-и мужчин с аутоиммунным бесплодием

У тех же мужчин наблюдалась резко положительная динамика в сперме в виде снижения лейкоцитов. Параллельно наблюдалось повышение скорости движения сперматозоидов как средних, так и максимальных по-

казателей ($r=0,59$), т.е. повышалась способность и шанс оплодотворения ($r=0,32$).

Что касается женщин с аутоиммунным бесплодием, то из 56-и женщин в течение 6-и месяцев забеременели 4 (7%) - во время первого курса лечения, 9 (17%) - в конце второго курса, 9 (17%) - на третьем курсе, 7 (13%) - после 5-6 курса лечения.

Всего забеременело 29 (54%) женщин за период от 1-го до 6-и месяцев. Предполагаем, что эти данные заслуживают внимания.

Приведенные нами данные убедительно подчеркивают одно из значимых свойств фертилогена, в частности, способность «очистить» спермальную жидкость от воспалительных отходов и «снять» или «остановить» аутоагрессию. Научное объяснение этих результатов ставит перед необходимостью глубокого изучения этого препарата в будущем.

На основании полученных клинических данных фертилоген можно рекомендовать для внедрения в репродуктологическую, урологическую и андрологическую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Billington WD. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol*. 2003; 60 (1):1-11.
2. Calongos G, Hasegawa A, Komori S, Koyama K Harmful effects of anti-zona pellucida antibodies in folliculogenesis, oogenesis, and fertilization. *J Reprod Immunol*. 2009; 79(2):148-55.
3. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol*. 2007;29:95-113.
4. Isaac T Manyonda. The Immunology of Human Reproduction. 2006. 47-105.
5. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Béné MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004; 10(2):163-75
6. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril*. 1997; 67(4):599-611.
7. Koyama K, Hasegawa A, Mochida N, Calongos G. Follicular dysfunction induced by autoimmunity to zona pellucida. *Reprod Biol*. 2005; 5(3):269-78.
8. Kutteh WH. Autoimmune factors in assisted reproduction. *Minerva Ginecol*. 2002; 54(3):217-24.
9. Leigh R. Guerin, Jelmer R. Prins, and Sarah A. Robertson. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*. 2009; 15(5): 517-535.
10. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Ekerfelt C, Jonsson Y, Sharma S. Immunology of preeclampsia. *Chem Immunol Allergy* 2005;89:49-61.
11. Monnier-Barbarino P, Forges T, Faure GC, Béné MC. Ovarian autoimmunity and ovarian pathologies: antigenic targets and diagnostic significance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005; 34(7 Pt 1):649-57.
12. Saito S, Sasaki Y, Sakai M. Review CD4(+)CD25 high regulatory T-cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2005, 65(2):111-20.
13. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and human pregnancy - an inflammatory view. *Trends Immunol*. 2006; 27(9):3 99-404.
14. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol*. 2002; 21(6): 471-95.
15. <http://www.fertilogen.ge/>

SUMMARY

CLINICAL STUDIES OF A MEDICAMENT FERTILOGEN IN SOME FORMS OF AUTOIMMUNE INFERTILITY

Shavlakadze N., Gorgoshidze B., Rurua L.

A. Tsereteli Kutaisi State Medical University, Kutaisi, Georgia; Zhordania Institute Of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia

It is considered that origins of the sterility in approximately 25% couples are immune factors. Among them, most important role has autoimmune factors. Unfortunately, many issues of their appearance, influence and especially treatment are not clear and investigated.

Aim of our research was to study the medicinal effect of the medication fertilogen in the treatment of the sterile couples with autoimmune genesis of the disease. 41 couples and 15 women aged from 17 to 43 with the diagnosis of the sterility of the autoimmune genesis, with the duration of the disease from 1 to 13 years were under our observation during one and a half year. From the autoimmune factors in the blood, sperm and cervical mucus of the probands were studied antisperma (ASA), antiovarial (AOA) and antizonapellucide (AZPA) antibodies. We explained absence of results after sterility treatment in these patients, as the consequence of the autoimmune problems. Decision was made to treat these patients with the medication fertilogen.

Analysis of the results showed statistical proof of the decline of the titer of ASA in women (in the blood and cervical mucus) as well as in men (in the blood and sperm), and decline of AOA and AZPA in 2.4% and 0.7% of the observed patients. In the observed men, there was very positive dynamics; there was decline of the leucosists in the sperm. Along with the patterns of growth in the speed of the spermatozoid's movement were average as well as maximal ($r=0.59$), so there was increase in the chances of fertilization ($R=0.32$). Apart from that 29 (54%) from 56 women during the period of 1-6 month of the treatment became pregnant.

On the basis of the received clinical data, medication fertigen developed and offered by Mrs. L. Rurua in 2008, could be considered as an effective clinical mean which "leads out" inflammatory scrap from the sperm and "removes" auto aggression. It is possible to recommend for the introduction in the reproductive, urological and andrological medical practice.

Key words: autoimmunity infertility; fertigen, sterile couples treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРТИЛОГЕН ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ АУТОИММУННОГО БЕСПЛОДИЯ

Шавлакадзе Н.О., Горгошидзе Б.В., Руруа Л.А.

Кутаисский государственный университет им. А.Церетели; НИИ репродукции человека им. И.Ф. Жордания, Тбилиси

Считается, что приблизительно у 25% пар причиной бесплодия являются иммунные факторы. Лечение аутоиммунного бесплодия весьма сложный и длительный процесс.

Под нашим наблюдением в течение последних 1.5 года находились 41 пара и 15 женщин в возрасте от 17 до 43 лет с диагнозом бесплодия аутоиммунного генеза с длительностью заболевания от 1 до 13 лет.

У пробандов одновременно в крови, сперме и шейной слизи были изучены аутоиммунные факторы: антиспермальные (АСА), антиовариальные (АОА) и антизонные (антитела к зоне пеллоцида – АЗПА) антитела.

Было установлено, что безрезультатное репродуктивное лечение вызвано аутоиммунными проблемами. Всем пациентам нами был назначен растительный препарат фертилоген («Неофарм», Грузия, патент № П4645Р от 07.09.2007 г.).

На основе анализа полученных результатов было подтверждено статистически достоверное снижение титра АСА в динамике: как у мужчин (в крови и в сперме), так и у женщин (в крови и шейной слизи), и количество АОА и АЗПА в крови женщин соответственно у 2,4% и 0,7% наблюдаемых. У обследованных мужчин наблюдалась резко положительная динамика в сперме в виде снижения количества лейкоцитов. Параллельно наблюдалось повышение скорости движения сперматозоидов как средних, так и максимальных показателей, т.е. повышалась способность и шанс оплодотворения. Из 56-и женщин в течение 6-и месяцев забеременели 29 (54%).

На основании полученных клинических данных фертилоген следует рассматривать, как эффективное клиническое средство, «выводящее» воспалительные отходы из спермы и «снимающее» или уменьшающее аутоагрессию. Исходя из вышеизложенного, фертилоген следует рекомендовать для внедрения в репродуктологическую, урологическую и андрологическую практику.

რეზიუმე

პრეპარატ ფერტილოგენის გამოყენების კლინიკური შედეგები აუტოიმუნური უნაყოფობის ზოგიერთი ფორმის დროს

ნ. შავლაყაძე, ბ. გორგოშიძე, ლ. რურუა

ა. წერეთლის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი; ი. ჟორდანიას სახ. ადამიანის რეპროდუქციის ს/კ ინსტიტუტი, თბილისი

ცნობილია, რომ უნაყოფო წყვილების 25%-ში ადგილი აქვს იმუნური პრობლემების არსებობას. დღეისათვის აუტოიმუნური უნაყოფობის მკურნალობა რთული და ხანგრძლივი პროცესია.

უკანასკნელი 1,5 წლის განმავლობაში ჩვენი დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 17-დან 43 წლამდე ასაკის აუტოიმუნური გენეზის უნაყოფობის დიაგნოზით 41 წყვილი და 15 ქალბატონი 1-დან 13 წლამდე უნაყოფობის ხანგრძლივობით.

აუტოიმუნური ფაქტორებიდან ერთდროულად სისხლში, სპერმასა და ცერვიკალურ ლორწოში პრობანდებში შესწავლილ იქნა ანტისპერმალური (ასა), ანტიოვარიალური (აოა) და ანტიზონური (ანტისხეულები ზონა პელუციდას მიმართ - აზპა) ანტისხეულები.

ამ პაციენტების უმეტესობა მკურნალობა ჩვენს მიერ ახსნილი იყო აუტოიმუნური პრობლემების არსებობით და გადაწყდა ამ წყვილებში მხოლოდ მცენარეული პრეპარატის ფერტილოგენის გამოყენება (საქართველო, ფირმა "ნეოფარმა", პატენტი გამოგონებაზე №П4645Р, 07.09.2007 წ.).

მიღებული შედეგების ანალიზის შედეგად დადასტურებულ იქნა ასა-ს ტიტრის სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითება დინამიკაში როგორც მამაკაცებში (სისხლსა და სპერმაში), ასევე ქალებში (სისხლსა და ცერვიკალურ ლორწოში), აოა-ს და აზპა-ს რაოდენობის დაქვეითება ქალებში, შესაბამისად, 2,4% და 0,7%.

მკვეთრად დადებითი დინამიკა დაფიქსირდა სპერმაში ლეიკოციტების რაოდენობის შემცირების

სახით; პარალელურად აღინიშნა სპერმატოზოიდების რიცხვის ზრდა და მოძრაობის სიჩქარის როგორც საშუალო, ასევე მაქსიმალური მაჩვენებლების მატება, ე.ი. განაყოფიერების უნარის და შანსის მატება. დაკვირვების ქვეშ მყოფი 56 ქალიდან 6 თვის განმავლობაში დაორსულდა 29 (54%).

მიღებული კლინიკური შედეგების გათვალისწინებით, მცენარეული პრეპარატი ფერტილოგენი, შეიძლება განვიხილოთ, როგორც სპერმიდან ანთებითი ნარჩენების "გამომყვანი" და აუტოაგრესიის "მომხსნელი" ან დამაქვეითებელი ეფექტური კლინიკური საშუალება. იგი შეიძლება რეკომენდებულ იქნას რეპროდუქტოლოგიურ, უროლოგიურ, ანდროლოგიურ პრაქტიკაში დასანერგად.

ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ ИНТРАЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ СПЕРМЫ

Цагареншвили Г.Г., Хонелидзе Н.Л., Коява М.А., Осидзе К.Р.

Научно-исследовательский институт репродукции человека им. И. Ф. Жордания, Тбилиси

На сегодняшний день в лечении мужского бесплодия достигнут значительный прогресс, связанный, в основном, с внедрением в практику метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Этот метод позволяет иметь потомство мужчинам с тяжелыми формами олиго-, астено-, терато- и даже азооспермии, ранее обреченным на абсолютное бесплодие.

Метод ИКСИ базируется на программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), являясь одним из способов проведения оплодотворения *in vitro*. В отличие от стандартных процедур ЭКО и ПЭ, для успеха которых необходимо большое количество сперматозоидов, при ИКСИ в цитоплазму ооцита вводится лишь один сперматозоид, поэтому качество спермы, как правило, не оказывает влияния на частоту оплодотворения и последующего дробления [1,3]. Более того, ИКСИ можно выполнять, используя сперматозоиды, полученные не только из закулята, но и из яичка, либо эпидидимиса при азооспермии.

Первые предклинические и клинические исследования с применением метода ИКСИ для лечения мужского бесплодия, обусловленного серьезными аномалиями спермы, были проведены группой исследователей из США [2], а первую беременность после ИКСИ получила группа бельгийских ученых в 1992 г. [7,8]. Высокая частота имплантации и успешных родов, приведенная в вышеупомянутых публикациях, дали нам основание провести экстракорпоральное

оплодотворение (ЭКО) с применением метода ИКСИ в условиях нашей клиники.

Целью настоящего исследования явились анализ результатов, полученных в 94-х циклах экстракорпорального оплодотворения, проведенных в нашем институте в период с 2007 по 2009 гг. и определение влияния мужских и женских факторов на конечный результат.

Материал и методы. Исследовано 84 супружеских пар, прошедших 94 цикла ЭКО/ИКСИ. Критерием для включения в исследование были: мужское бесплодие, связанное с предшествовавшими неудачными попытками оплодотворения (n=48) и параметры спермы, несоответствующие для проведения стандартного ЭКО (n=36). Для всех пациентов проводилась стимуляция суперовуляции по стандартному гонадотропному режиму с применением или без агониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) с целью ингибирования "паразитного" выброса эндогенного лютеинизирующего гормона (ЛГ). Стимуляция суперовуляции проводилась с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ, гонал-Ф, "Serono", Швейцария), блокада гипофиза - а-ГнРГ (диферелин 0,1 мг, "Ipsen", Франция).

Подготовка спермы проводилась посредством центрифугирования в трехслойном градиенте Перколла. Перед проведением процедуры ИКСИ клетки кумулула вокруг ооцита удалялись энзиматически с применением