



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 238 110** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 M 1/38, 1/36**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2003138301/14, 29.12.2003

(24) Дата начала действия патента: 29.12.2003

(45) Дата публикации: 20.10.2004

(56) Ссылки: СОКОЛОВ А.А. и др. Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления. - СПб., 1998, с. 35-37. RU 2217173 C2, 27.11.2003. RU 2185211 C2, 20.07.2002. RU 2149021 C1, 20.05.2000. КОРЕНЬКОВ Д.Г. и др. Плазмаферез в лечении аутоиммунного бесплодия у мужчин. Эфферентная терапия. - 2000, 6, №4, с. 20-23. КЕЧИЯН К.Н. Факторы, влияющие на эффективность лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. к.м.н. - М., 1992, 20 с. US 5585234, 17.12.1996. McLACHLAN RL. Basis, diagnosis and treatment of immunological infertility in men/ J Reprod Immunol. - 2002, Oct-Nov; 57(1-2):35-45.

(98) Адрес для переписки:
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41,
МАПО, НОИС

(72) Изобретатель: Кореньков Д.Г. (RU),
Марусанов В.Е. (RU), Александров В.П.
(RU), Кузин Г.Г. (RU)

(73) Патентообладатель:
Государственное образовательное учреждение
дополнительного профессионального
образования Санкт-Петербургская
медицинская академия последипломного
образования (RU)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ КРИОПЛАЗМОСОРБЦИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, к урологии и может быть использовано для лечения аутоиммунного бесплодия. Применяют криоплазмасорбцию. Данное изобретение способствует улучшению количественных и качественных показателей

сперматогенеза, в том числе увеличению концентрации сперматозоидов и их подвижных форм, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин.
1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 238 110** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 M 1/38, 1/36**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2003138301/14, 29.12.2003

(24) Effective date for property rights: 29.12.2003

(45) Date of publication: 20.10.2004

(98) Mail address:
191015, Sankt-Peterburg, ul. Kirochnaja, 41,
MAPO, NOIS

(72) Inventor: Koren'kov D.G. (RU),
Marusanov V.E. (RU), Aleksandrov V.P.
(RU), Kuzin G.G. (RU)

(73) Proprietor:
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
dopolnitel'nogo professional'nogo
obrazovanija Sankt-Peterburgskaja
meditsinskaja akademija poslediplomnogo
obrazovanija (RU)

(54) **METHOD FOR APPLYING CRYOPLASMASORPTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves applying
cryoplasmasorption for treating the cases of

autoimmune male infertility.

EFFECT: enhanced effectiveness of
treatment.

1 tbl

RU 2 238 110 C1

RU 2 238 110 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к урологии, и может быть использовано при лечении аутоиммунного бесплодия у мужчин.

Известен способ лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин, включающий внутрисосудистое ультрафиолетовое облучение крови (ВУФОК) (Кореньков Д.Г., Марусанов В.Е. и др. Эффективность внутрисосудистого ультрафиолетового облучения крови при аутоиммунном бесплодии у мужчин // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - №1-2 (4). - 2003. - С.115-118). Использование ВУФОК нормализует функцию гематотестикулярного барьера, улучшает микроциркуляцию, способствует "сбросу" антиспермальных антител (АСАТ) из пораженных гениталий (яичек) в сосудистое русло, а также нормализует клеточный иммунитет и уменьшает избыток иммуноглобулинов в сосудистом русле.

Известен способ лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин, включающий введение преднизолона в дозе 40 мг/сут курсами 3-5 дней (В.А. Божedomов и др. // Андрология и генитальная хирургия, 2000. - №1. - С.50). Введение преднизолона короткими курсами в указанной дозе подавляет выработку антиспермальных антител, однако эффективность данного метода лечения невысока.

Недостатком указанных способов является то, что циркуляция антиспермальных антител и иммунных комплексов в крови пациента продолжается еще длительный период времени, что ухудшает качество спермы.

В последние годы существенная роль в повреждении мембран сперматозоидов, вплоть до некроспермии, отводится активным формам кислорода, образующимся в результате ишемии гениталий при их травме или заболеваниях и запускающим реакции активации свободнорадикального окисления белков и липидов на мембранах половых клеток. Однако указанные способы не воздействуют на это звено патогенеза аутоиммунного бесплодия у мужчин.

Задачей изобретения является улучшение количественных (объем и количество сперматозоидов) и качественных (подвижность сперматозоидов, их морфология, резистентность, оплодотворяющая способность) показателей сперматогенеза, повышение эффективности при лечении аутоиммунного бесплодия у мужчин.

Поставленная задача решается тем, что в известном способе лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин, согласно изобретению, дополнительно проводят курс криоплазмасорбции.

Проведенные авторами исследования показали, что криоплазмасорбция приводит к снижению содержания АСАТ, иммуноглобулинов, активных форм кислорода и продуктов свободнорадикального окисления белков, липидов и аскорбиновой кислоты (дисульфидные группы (SS-гp), малонового диальдегида (МДА), окисленные формы аскорбиновой кислоты (ОФАК)) в крови и эякуляте.

Блокада процесса образования АСАТ,

обусловленная иммуномодулирующей терапией, и активное выведение из сосудистого русла и пораженных гениталий избытка антиспермальных антител и продуктов свободнорадикального окисления за счет проведения курса криоплазмасорбции, улучшают количественные и качественные показатели сперматогенеза, повышая тем самым эффективность лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин.

Криоплазмасорбцию проводят по известной методике (А.А. Соколов, А.Л. Костюченко, К.Я. Гуревич, М.В. Белоцерковский - в кн. Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления, - СПб. - 1998 г. - С.35-37) следующим образом.

Началом операции является обычный плазмаферез. Полученную при этом плазму в объеме 40-45% от расчетного объема циркулирующей в сосудистом русле всей плазмы немедленно замораживают в течение 16-18 часов при температуре минус 20 градусов С с добавлением в нее гепарина в количестве 10 тыс. ЕД. Расчет эксфузированного объема плазмы производят по формуле: - объем циркулирующей крови (ОЦК) составляет 7% от массы тела больного, т.е. при весе пациента 70 кг - 4900 мл. Учитывая, что гематокрит в норме равняется 45%, то объем плазмы из объема ОЦК будет равен: 4900 мл - 100%, а 55% - 2695 мл. Таким образом, извлеченная плазма в 40% объеме будет равняться 1078 мл. Замещение забранной плазмы производят одновременным внутривенным введением кристаллоидного и коллоидного растворов в соотношении 2:1. Следует учитывать, что если удаленный объем плазмы возмещается только кристаллоидными растворами, то объем инфузии должен быть увеличен в 3-4 раза по сравнению с объемом эксфузированной плазмы. Перед следующей операцией ранее извлеченную плазму размораживают при температуре плюс 4 градуса С, а суспензию гепаринового криопреципитата осаждают центрифугированием при скорости 1000 оборотов в минуту в течение 5 минут. Затем надосадочную плазму перфузируют через неселективный углеродный сорбент (УВГ - 5, СКН - 2 м или др.) при соотношении сорбент-сорбат - 1:10 или 1:20 и внутривенно возвращают больному. Плазму, полученную в ходе каждого последующего плазмафереза, обрабатывают аналогичным образом. При этом каждый раз объем забранной плазмы следует увеличивать на 20-30% от общего объема циркулирующей плазмы. Количество операций на курс - 3-4 через 1-2 дня.

Способ иллюстрируется следующими клиническими примерами.

1. Пациент Р., 26 лет, обратился по поводу бесплодия в браке. В анамнезе травма мошонки с повреждением правого яичка. В спермограмме: количество сперматозоидов 38 млн. в 1 мл, подвижных сперматозоидов - 32%, дегенеративных форм - 50%. В крови: АСАТ - 2650 Ме/л, SS-гp - 5,31 ммоль/л, МДА - 5,50 ммоль/л, ОФАК - 39,1 ммоль/л. В эякуляте: АСАТ - 305 Ме/л (N - до 75 Ме/л), SS-гp - 6,01 ммоль/л, МДА - 5,32 ммоль/л, ОФАК - 50,1 ммоль/л. Диагноз: аутоиммунное бесплодие, астенozoоспермия.

После лечения преднизолоном был проведен курс криоплазмасорбции в количестве 3 процедур, проводимых через день. В крови количество АСАТ снизилось до 171 Ме/л, SS-гр - 3,95 ммоль/л, МДА - 3,41 ммоль/л, ОФАК - 36,9 ммоль/л. В эякуляте количество АСАТ снизилось до 80 Ме/л, SS-гр - 4,11 ммоль/л, МДА - 3,1 ммоль/л, ОФАК - 40,1 ммоль/л. Контрольное обследование спермограммы после курса лечения - количество сперматозоидов - 69 млн. в 1 мл, подвижных форм - 68%, дегенеративных форм - 36%.

2. Пациент М., 34 года, обратился по поводу отсутствия детей в браке в течение 5-х лет. Больной в анамнезе перенес операцию по поводу варикоцеле. При обследовании в спермограмме количество сперматозоидов 30 млн. в 1 мл, подвижных форм 38%, дегенеративных форм - 45%. В крови количество АСАТ составило 2365 Ме/л, SS-гр - 5,31 ммоль/л, МДА - 5,50 ммоль/л, ОФАК - 39,1 ммоль/л. В эякуляте: АСАТ - 298 Ме/л, SS-гр - 6,03 ммоль/л, МДА - 5,40 ммоль/л, ОФАК - 50,4 ммоль/л. Диагноз: аутоиммунное мужское бесплодие, олигозооспермия. После лечения преднизолоном был проведен курс криоплазмасорбции в количестве 4 процедур через день. После проведенного курса количество АСАТ в сыворотке крови снизилось до 120 Ме/л, SS-гр - 3,91 ммоль/л, МДА - 3,39 ммоль/л, ОФАК - 36,1 ммоль/л. В эякуляте количество АСАТ снизилось до 80 Ме/л, SS-гр - 3,98 ммоль/л, МДА - 2,95 ммоль/л, ОФАК - 40,3 ммоль/л. При контрольном обследовании спермограммы после курса лечения: количество сперматозоидов - до 61 млн. в 1 мл, подвижных форм до 59%, дегенеративных форм - до 28%.

3. Пациент Ю., 30 лет, обратился по поводу бесплодия в браке в течение 4-х лет. В анамнезе оперирован по поводу травмы органов мошонки. При обследовании в спермограмме количество сперматозоидов 25 млн. в 1 мл, подвижных форм 30%, дегенеративных форм 42%. В крови количество АСАТ составило 125 Ме/л, SS-гр - 5,41 ммоль/л, МДА - 5,62 ммоль/л, ОФАК - 40,1 ммоль/л. В эякуляте АСАТ - 850 Ме/л, SS-гр - 5,97 ммоль/л, МДА - 5,29 ммоль/л, ОФАК - 51,0 ммоль/л. Диагноз: аутоиммунное бесплодие.

После проведенного курса (5 сеансов) ВУФОК количество АСАТ в эякуляте снизилось до 102 Ме/л, а в сыворотке крови увеличилось до 685 Ме/л. Проведен курс криоплазмасорбции (4 процедуры через 2 дня). После лечения в сыворотке крови количество АСАТ снизилось до 68 Ме/л, SS-гр - 3,9 ммоль/л, МДА - 3,12 ммоль/л, ОФАК - 36,9 ммоль/л. В эякуляте количество АСАТ составило 98 Ме/л, SS-гр - 4,14 ммоль/л, МДА - 3,12 ммоль/л, ОФАК - 42,1 ммоль/л.

Контрольное обследование спермограммы после лечения - количество сперматозоидов 38 млн. в мл, подвижных форм 45%, дегенеративных форм 30%.

По заявленному способу было проведено лечение 32 больных с аутоиммунным бесплодием в возрасте от 22 до 37 лет, находящихся на стационарном лечении. Все больные были соматически здоровы. Средняя длительность заболевания составляла

4,0±0,5 лет.

Основными клиническими причинами формирования бесплодия являлись варикоцеле, травма яичка и кисты в области придатков. Все больные до применения криоплазмасорбции длительное время получали традиционную терапию: глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и протеолитические ферменты.

Показаниями к назначению криоплазмасорбции являлись недостаточная эффективность традиционной медикаментозной терапии и некоторых эфферентных методов гемокоррекции (плазмафереза, гемосорбции с плазмаферезом в одном контуре), высокое содержание антиспермальных антител в крови и эякуляте и отсутствие положительной динамики спермограммы.

Криоплазмасорбция проводилась на фоне комплекса лечебных мероприятий:

- глюкокортикоиды в большой дозе коротким курсом: преднизолон 30 мг 3 раза в день per os - 5-6 суток;

- трентал 300 мг на 400 мл реополиглюкина 2 раза в день капельно, медленно, внутривенно - 5-6 суток;

- антиоксиданты: унитиол 5% раствор - 1,0 мл/10 кг массы тела в сочетании с аскорбиновой кислотой 5% раствор 0,3 мл/10 кг массы тела внутривенно каждые четыре часа в течение 5-6 суток и α -токоферол 40 мг/кг массы тела внутримышечно 5-6 суток;

- внутрисосудистое ультрафиолетовое облучение крови (ВУФОК) ежедневно или через день - 5-6 сеансов на курс лечения.

Оценивались показатели свободнорадикального окисления, спермограммы, содержания АСАТ в крови и эякуляте.

Изменения показателей свободнорадикального окисления у больных исходно характеризовались достоверным повышением содержания окисленных форм белков, липидов и аскорбиновой кислоты при резком снижении антиоксидантной защиты как в крови, так и эякуляте. Наиболее выраженные изменения показателей свободнорадикального окисления отмечались в эякуляте: содержание дисульфидных групп и окисленных форм аскорбиновой кислоты было выше, чем в крови, на 13 и 28% соответственно, а уровень супероксиддисмутазы - ниже на 23% (см. таблицу).

Изменения показателей в результате лечения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, после проведенного лечения высокодостоверно, по сравнению с исходным фоном, возросла антиоксидантная защита, снизился высокий уровень окисленных форм тиодисульфидного и аскорбатного обмена как в крови, так и эякуляте, содержание АСАТ в крови стало превышать норму только в 2,3 раза, а в эякуляте - приблизилось к нормальным показателям. Снижение уровня АСАТ привело к увеличению концентрации сперматозоидов в 3,0 раза, количество подвижных форм возросло в 2,2 раза, а дегенеративных - уменьшилось в 1,4 раза по сравнению с исходным фоном. При этом MAR-тест снизился в 3,7 раза.

Через 3 месяца после курса лечения отмечалась тенденция к снижению как в

крови, так и в эякуляте антиоксидантной активности, увеличению уровня окисленных форм свободнорадикального окисления, нарастанию уровня АСАТ. Эти изменения являются показаниями к проведению повторного курса лечения с использованием криоплазмосорбции.

Показатели	Норма	Исходный фон +	Окончание курса ++	Через 3 мес после лечения +++
Показатели свободнорадикального окисления в крови				
SS-тр (ммоль/л)	3,40±0,15	5,34±0,22 ***	4,15±0,17 *	4,65±0,30
МДА (ммоль/л)	2,67±0,16	5,51±0,26 ***	3,48±0,21 ***	4,18±0,16 *
ОФАК (ммоль/л)	38,1±0,52	39,3±0,42	37,1±0,76 *	43,3±0,56 **
Показатели свободнорадикального окисления в эякуляте				
SS-тр (ммоль/л)	3,24±0,21	6,02±0,10 ***	4,13±0,36 ***	4,66±0,30
МДА (ммоль/л)	2,43±0,15	5,34±0,12 ***	3,20±0,10 ***	4,18±0,15 *
ОФАК (ммоль/л)	43,1±0,45	50,5±0,24 ***	41,2±0,78 **	43,3±0,58
Спермограмма				
Концентрация сперматозои- дов (мл/мл)	87,2±14,3	24,3±4,2 ***	68,4±4,7 ***	52,3±3,5 *
Количество ак- тив подви. форм (%)	78,3±7,2	30,9±2,2 ***	69,3±5,0 ***	51,0±4,8 **
Количество де- генератив- ных форм (%)	22,6±2,4	51,3±2,0 ***	37,0±3,0 ***	48,5±2,6 ***
Показатели АСАТ в крови и эякуляте				
MAR-тест (%)	7,5±0,4	52,0±0,80 ***	14,0±0,6 ***	23,0±0,8 ***
Содержание АСАТ в крови (Me/l)	75,0±7,0	2800±31,0 ***	176±23,0 ***	457±20,0 ***
Содержание АСАТ в эяку- ляте (Me/l)	75,0±7,0	320±47,0 ***	80±7,0 ***	153±6,0 ***

+ - сравнение исходного фона с нормой;

++ - сравнение данных после окончательного курса с исходным фоном

+++ - сравнение данных через 3 месяца после курса лечения с данными после окончания курса

Достоверность различий: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Использование предложенного способа позволяет улучшить количественные и качественные показатели сперматогенеза, повысить эффективность лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин.

Формула изобретения:

Применение криоплазмосорбции для лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-

RU 2 2 3 8 1 1 0 C 1

RU 2 2 3 8 1 1 0 C 1