



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **77229**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

**A61B 5/145** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2012 07368**

(22) Дата подання заявки: **18.06.2012**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **11.02.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **11.02.2013, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):

**Архипкіна Тетяна Леонідівна (UA),  
Любимова Лідія Павлівна (UA),  
Бондаренко Володимир Олександрович  
(UA),  
Караченцев Юрій Іванович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.  
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",  
вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)**

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ НЕПЛІДНИХ ЖІНОК, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ КЛОМІФЕН ЦИТРАТОМ**

(57) Реферат:

Спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфен цитратом, шляхом вимірювання рівня антимюлерового гормону, при якому неплідним жінкам, хворим на СПКЯ, проводять терапію комбінованими оральними контрацептивами, при цьому досліджується рівень антимюлерового гормону в сироватці крові та, якщо його базальний рівень становить не більше 10,3 нг/мл, а через 6 місяців від початку лікування цей показник знижується не менш ніж на 50 %, проводять стимуляцію овуляції кломіфен цитратом.

**U**  
**UA 77229**



Корисна модель належить до медицини, а саме до гінекології та ендокринології, і може бути використана при лікуванні безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників.

На сьогодні успіх лікування хворих зі СПКЯ пов'язують в основному з відновленням овуляції і досягненням вагітності [1]. Протягом багатьох десятиліть "першою лінією терапії" безпліддя при СПКЯ є застосування кломіфену цитрату (КЦ). Проте, оцінка ефективності індукції овуляції КЦ суперечлива, а за даними різних авторів у 40-60 % хворих бажаного ефекту даним методом лікування досягти не вдається [2]. В той же час критерії кломіфенрезистентності, які на сьогодні відомі та дозволяють прогнозувати ефективність стимуляції овуляції КЦ є мало інформативними. В останні роки обговорюється поняття "оваріальний резерв" та його значення для вибору методу лікування [3]. У сучасній літературі серед критеріїв оваріального резерву особлива увага приділяється антимюлеровому гормону (АМГ), який жорстко корелює з числом антральних фолікулів, величиною пулу примордіальних фолікулів і знижується з віком [4]. Не дивлячись на те, що АМГ вважається одним із маркерів функціональної активності яєчників і діагностичним критерієм збереження їх функціонального резерву, в літературі є лише поодинокі та неоднозначні повідомлення про секрецію АМГ на тлі застосування різних схем лікування та відсутні дані щодо прогностичної значущості показника АМГ відносно ефективності стимуляції овуляції КЦ.

Задача корисної моделі - розробити спосіб визначення неплідних жінок, хворих на СПКЯ, які підлягають стимуляції овуляції КЦ.

Поставлена задача вирішується тим, що для визначення неплідних жінок, хворих на СПКЯ, які підлягають стимуляції овуляції КЦ, необхідним є визначення рівня антимюлерового гормону в сироватці крові до та після терапії комбінованими оральними контрацептивами. В разі, якщо базальний рівень антимюлерового гормону становить не більше 10,3 нг/мл, а через 6 місяців від початку лікування цей показник знижується не менш ніж на 50 %, проводять стимуляцію овуляції КЦ.

Технічний результат - підвищення ефективності стимуляції овуляції у хворих на синдром полікістозних яєчників, за рахунок визначення цільових груп хворих, які є чутливими до стимуляції КЦ.

Спосіб апробовано на 50 пацієнтках репродуктивного віку (середній вік  $24,5 \pm 0,2$  роки) які знаходились на обстеженні та лікуванні з приводу безпліддя, обумовленого СПКЯ у клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМІ України". На першому етапі лікування всі пацієнтки протягом 6 місяців отримували терапію комбінованим оральним контрацептивом (Діане-35). На другому етапі лікування через шість місяців застосування Діане-35 з метою стимуляції овуляції призначали КЦ з 5-го по 9-й день циклу по 100 мг/добу протягом трьох курсів. До та після терапії Діане-35 жінкам проводили вимірювання рівня АМГ в сироватці крові на 2-3 день менструального циклу. Контрольну групу склали 15 здорових жінок з нормальною менструальною функцією, що звернулися для уточнення стану репродуктивної системи перед плануванням вагітності.

Отримані дані вказують на те, що у пацієнток які завагітніли після стимуляції овуляції КЦ (перша група) базальний рівень АМГ до початку лікування, коливався від 9,8 нг/мл до 10,3 нг/мл і був вірогідно ( $P < 0,001$ ) нижче, ніж у жінок у яких після завершення лікування вагітність була відсутня (друга група).

Таблиця 1

Показники антимюлерового гормону у обстежених жінок ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )

Показник	Перша група n=12	Друга група n=38	Контроль n=15
АМГ нг/мл до лікування	$9,9 \pm 0,1^{1,2}$	$13,7 \pm 0,2^1$	$3,6 \pm 0,2$
АМГ нг/мл після лікування	$3,9 \pm 0,4^2$	$11,7 \pm 0,3$	-

Примітка:

<sup>1</sup> - вірогідність змін відносно контролю ( $p < 0,05$ );

<sup>2</sup> - вірогідність змін між першою та другою групами ( $p < 0,05$ ).

Через 6 місяців лікування Діане-35 середній рівень АМГ у хворих на СПКЯ суттєво ( $P < 0,001$ ) знизився, хоча й перевищував ( $P < 0,001$ ) середнє значення гормону жінок контрольної групи. Серед пацієнток першої групи, рівень АМГ після лікування Діане-35 і перед прийомом КЦ, коливався від 2,7 нг/мл до 5,1 нг/мл, тобто не перевищував показники здорових жінок і був вірогідно ( $P < 0,001$ ) нижче, ніж у жінок другої групи. Проведений кореляційний аналіз дозволив

встановити статистично значущий зворотний зв'язок рівня АМГ до початку стимуляції овуляції з настанням вагітності ( $r=-0,42$ ).

Виходячи з отриманих даних можна зробити висновок, що сприятливим прогностичним критерієм щодо відповіді на стимуляцію овуляції у хворих зі СПКЯ є підвищення базального рівня антимюлерового гормону не більше 10,3 нг/мл і зниження даного гормону на тлі терапії комбінованими оральними контрацептивами не менш ніж на 50 %.

Приклад 1.

Історія хвороби № 77552. Хвора Д., 24 роки знаходилась у клініці ДУ "ІПЕП НАМН" на обстеженні з приводу синдрому полікістозних яєчників. Скарги: на порушення менструального циклу у вигляді затримок на 3-4 місяці, яке почалося з менархе і зберігається до теперішнього часу, посилення росту волосся на передпліччях, гомілкях, стегнах, животі, безпліддя протягом двох років. ІМТ 21,3 кг/м<sup>2</sup>. При УЗД органів малого таза: збільшення розмірів яєчників (об'єм правого яєчника 13,1 см<sup>3</sup>, кількість антральних фолікулів діаметром до 5 мм - 10; об'єм лівого яєчника 14,2 см<sup>3</sup> кількість антральних фолікулів діаметром до 5 мм - 12). Клінічні ознаки гіперандрогенії були підтверджені гормональними показниками: ЛГ 12,2 МО/л, ФСГ 3,9 МО/л, Т/Е<sub>2</sub> 24,3 (Т 3,4 нмоль/л, Е<sub>2</sub> 0,14 нмоль/л). Рівень антимюлерового гормону дорівнював 9,6 нг/мл. Призначена терапія Діане - 35 тривалістю шість циклів. По завершенні лікування рівень антимюлерового гормону дорівнював 3,9 нг/мл. Проведена стимуляція овуляції кломіфен цитратом з 5-го по 9-й день циклу по 100 мг/добу. На другому курсі стимуляції настала вагітність.

Приклад 2.

Історія хвороби № 75694. Хвора К., 23 років знаходилась у клініці ДУ "ІПЕП НАМН" на обстеженні з приводу синдрому полікістозних яєчників. Скарги: на порушення менструального циклу у вигляді затримок на 2-4 місяці, яке почалося з менархе і зберігається до теперішнього часу, посилення росту волосся на передпліччях, гомілкях, стегнах, животі, безпліддя протягом двох років. ІМТ 23,8 кг/м<sup>2</sup>. При УЗД органів малого таза: збільшення розмірів яєчників (об'єм правого яєчника 12,4 см<sup>3</sup>, кількість антральних фолікулів діаметром до 4 мм - 12; об'єм лівого яєчника 13,1 см<sup>3</sup> кількість антральних фолікулів діаметром до 5 мм - 10). Клінічні ознаки гіперандрогенії були підтверджені гормональними показниками: ЛГ 10,9 МО/л, ФСГ 3,4 МО/л, Т/Е<sub>2</sub> 28,6 (Т 4,6 нмоль/л, Е<sub>2</sub> 0,16 нмоль/л). Рівень антимюлерового гормону дорівнював 13,1 нг/мл. Призначена терапія Діане - 35 тривалістю шість циклів. По завершенні лікування рівень антимюлерового гормону дорівнював 8,9 нг/мл. Стимуляція овуляції кломіфен цитратом з 5-го по 9-й день циклу по 100 мг/добу протягом трьох курсів була не ефективною - вагітність не настала.

Джерела інформації:

1. Bouchard P., Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome [Text] / P. Bouchard // Ann Endocrinol (Paris).-2010. - Vol. 71, №3.-P. 225-227.

2. Тихомиров, А.Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы [Текст] /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2007. - Т. 11, № 5. - С. 18-27.

3. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия [Текст] /Д.О. Жорданидзе, Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян [и др.] // Акушерство и гинекология.-2010. №5. - С. 25-31.

4. Anti-Mullerian hormone: A new marker for ovarian function [Text] / J.A. Visser, F.H. de Jong, J.S. Laven [et al.] // Reproductio-2006. - Vol. 131, № 1.-P. 1-9.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфен цитратом, шляхом вимірювання рівня антимюлерового гормону, який **відрізняється** тим, що неплідним жінкам, хворим на СПКЯ, проводять терапію комбінованими оральними контрацептивами, при цьому досліджується рівень антимюлерового гормону в сироватці крові та, якщо його базальний рівень становить не більше 10,3 нг/мл, а через 6 місяців від початку лікування цей показник знижується не менш ніж на 50 %, проводять стимуляцію овуляції кломіфен цитратом.