



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83184** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/52 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 03566	(72) Винахідник(и):	Чайка Андрій Володимирович (UA), Носенко Олена Миколаївна (UA), Фролов Сергій Сергійович (UA)
(22) Дата подання заявки:	22.03.2013	(73) Власник(и):	ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	27.08.2013	(74) Представник:	Короткіх Ліна Михайлівна, реєстр. №43
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.08.2013, Бюл.№ 16		

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ НАСТАННЯ ПІКОВОГО ВИКИДУ ЛЮТЕЇНІЗУЮЧОГО ГОРМОНУ У ЖІНОК

(57) Реферат:

Спосіб визначення настання пікового викиду лютеїнізуючого гормону у жінок включає нанесення проби сечі жінки на сечову тестову смужку. Наносять першу пробу сечі на тестову смужку, а потім другу пробу наносять на іншу тестову смужку. В разі зростання інтенсивності забарвлення другої тестової смужки порівняно з першою, наступного дня проводять ультразвукове дослідження матки та яєчників. За ультразвуковим дослідженням визначають розмір домінантного фолікула, показник товщини ендометрія М-ех та вимірюють довжину натягіння шийкового слизу. Потім здійснюють подальше аналізування проби для визначення максимальної концентрації лютеїнізуючого гормону в пробі сечі.

UA 83184 U

Корисна модель належить до медицини, точніше до гінекології, і може бути використана для лікування безпліддя у жінок з порушеннями овуляції.

Неплідні шлюби складають 7-22 % в усьому світі. Підраховано, що кожна п'ята подружня пара в Україні (17-20 %) зазнає труднощів із зачаттям (Юзько О.М., 2011). Неплідність може бути обумовлена стресом, екологічними негараздами, проблемами з надмірним або недостатнім харчуванням, розповсюдженням інфекцій, що передаються статевим шляхом, тощо. Іноді у здорової жінки виникають труднощі із зачаттям, і вона шукає спосіб завагітніти. Вагітність частіше настає, якщо сексуальне спілкування відбувається в день овуляції (вихід здатної до запліднення яйцеклітини з яєчника), коли настає піковий викид лютеїнізуючого гормону (ЛГ) (Wilcox et al., 2000). Вчені довели, що при статевому акті з репродуктивною метою (програмований коїтус), зачаття відбувається швидше (Hilgers et al., 1992; Gnoth et al. 2002; Stanford, et al., 2002; Robinson et al. 2007). Отже, дослідження явищ і параметрів, які впливають на плідність подружжя, є дуже актуальним. Одним із параметрів встановлення дня овуляції є визначення пікового викиду ЛГ.

Відомий спосіб визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок шляхом щоденного дослідження рівня цього гормону в зразках крові та встановлення зразка з його максимальною концентрацією (Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. - Am. J. Obstet. Gynaecol. - 1980. - V. 138. - P. 383-390).

Недоліком відомого способу визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок є висока варіабельність значень ЛГ від нодира (мінімальне значення) до піку, а також трудомісткість, висока вартість цих досліджень, до того ж спосіб потребує наявності експрес-лабораторії та частого забору крові (інвазивність).

Відомий інший спосіб визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок шляхом щоденного дослідження ЛГ в зразках сечі, встановлення зразка з максимальною концентрацією ЛГ (Park S.J., Goldsmith L.T., Skurnick J.H. et al. Characteristics of the urinary luteinizing hormone surge in young ovulatory women. - Fertil. Steril. - 2007. - V. 88, № 3. - P. 684-690).

Недоліком відомого способу визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок є трудомісткі та високовартісні дослідження, наявність експрес-лабораторії.

Відомий вибраний за найближчий аналог спосіб визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок шляхом нанесення проби сечі жінки на сечову тестову смужку та подальше її аналізування для визначення максимальної концентрації ЛГ в пробі сечі. За відомим способом-прототипом починають тестування при 28-денному менструальному циклі (МЦ) з 11-го дня циклу, а при МЦ, що становить 29-36 днів, - з дня, який обраховують відніманням 17 днів від тривалості попереднього циклу. (Corson S.L. Self-prediction of ovulation using a urinary luteinizing hormone test. - J. Reprod. Med. - 1986. - V. 31(8 Suppl). - P. 760-3).

Недоліком відомого способу-прототипу є низька точність визначення пікового викиду ЛГ через обмеженість кількості діагностичних показників, які характеризують момент пікового викиду ЛГ при встановленні дня овуляції, та повноцінність овуляції.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок шляхом введення трьох додаткових діагностичних показників, які характеризують момент пікового викиду ЛГ при встановленні дня овуляції, забезпечити зростання точності визначення з 25,71-57,14 % (прототип) до 54,28-80,00 %.

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок шляхом нанесення проби сечі жінки на сечову тестову смужку та подальше її аналізування для визначення максимальної концентрації ЛГ в пробі сечі, причому починають тестування при 28-денному МЦ з 11-го дня циклу, а при циклі, що становить 29-36 днів, з дня, який обраховують відніманням 17 днів від тривалості попереднього циклу.

Новим у заявленому способі є те, що першу пробу сечі наносять на тестову смужку об 11-13 годині, а другу пробу наносять на іншу тестову смужку о 18-20 годині цього ж дня, в разі зростання інтенсивності забарвлення другої тестової смужки порівняно з першою, наступного дня проводять ультразвукове дослідження (УЗД) матки та яєчників і, якщо за його результатами розмір домінантного фолікула досягає не менше 18 мм, а показник товщини ендометрія М-ехо перевищує 7 мм, то вимірюють довжину натягнення шийкового слизу, при довжині натягнення шийкового слизу більше 8 см цього ж вечора виконують нанесення проби сечі на контрольну сечову тестову смужку й у випадку рівнозначного або інтенсивнішого забарвлення другої тестової смужки в порівнянні з контролем констатують настання пікового викиду лютеїнізуючого гормону у жінки.

Ще однією відмінністю способу, що заявляється, є те, що за 2 години до виконання кожного тестування припиняють прийом їжі та напоїв.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі й технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Сечові тести на овуляцію в домашніх умовах є простим і популярним методом вибрання терміну проведення програмованого коїтусу шляхом щоденного моніторингу рівня ЛГ з метою виявлення піку ЛГ, що виникає за 24-36 год. до овуляції (ВООЗ, 1980; Singh et al., 1984; Collins, 1985; Behre et al., 2000). Простота використання сечових тестів означає, що жінки можуть легше інтерпретувати результати цих тестів, що в свою чергу приведе до більшої визначеності (Johnson et al., 2011). Використання сечових тестів дозволяє отримати нові знання про себе під час спроб зачати дитину, а також сприяти розширенню можливостей й участі жінок в контролі своєї власної плідності (Brown et al., 1987; Blackwell et al., 2003), скоротити кількість необхідних візитів до лікаря, планувати дослідження з урахуванням особистого графіка роботи пацієнтки.

Викид ЛГ є абсолютною умовою овуляції на фінальній стадії дозрівання ооцита. Посилене вироблення ЛГ всередині МЦ відбувається за підвищеної чутливості гіпофіза до гонадотропін-рилізінг гормону. Результатом цього викиду стає відновлення першої фази мейозу в ооциті з вивільненням полярного тільця безпосередньо напередодні овуляції. Сечові тести на овуляцію мають чутливість 25-30 мМО/мл метаболітів ЛГ. Слабопозитивні тести (тестова смужка блідіша від контрольної) означають, що концентрації ЛГ не досягли пікових значень, а серія таких слабопозитивних тестів може свідчити про наявність передчасного піку ЛГ. Передчасний низькоамплітудний викид ЛГ нездатний запустити повноцінну овуляцію та призводить до розвитку передчасної атрезії фолікула і/або дозрівання ооцита зі зниженим фертилізаційним потенціалом. Так, за даними Park S.J., Goldsmith L.T. конфігурація викидів ЛГ буває трьох типів: пік (41,9 %), двофазні (44,2 %) або плато (13,9 %). Повноцінну овуляцію можуть запустити викиди ЛГ тільки у вигляді піку (сплеску). За умов неправильного використання та зберігання тестів або застосування деяких гормональних препаратів ймовірність правильного передбачення піку ЛГ знижується.

Низька точність визначення пікового викиду ЛГ за відомим способом-прототипом пояснюється обмеженням кількості діагностичних показників, які характеризують момент пікового викиду ЛГ, лише одним на добу нанесенням проби сечі на тестову смужку з подальшим її аналізуванням. Одна з основних причин невміння подружніх пар визначити час статевих зносин для гарантованого зачаття - відсутність знань про найбільш підходящий час МЦ - настання овуляції (Zinaman et al., 2012).

Щоб забезпечити зростання точності визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок за способом, що заявляється, пропонують введення чотирьох додаткових діагностичних показників, які характеризують момент пікового викиду ЛГ при встановленні дня овуляції:

- досліджувати зразки сечі двічі на день;
- проводити контрольне УЗД матки та яєчників для встановлення розміру домінантного фолікула; товщини ендометрія;
- вимірювати довжину натягнення шийкового слизу.

Напередодні овуляції підвищення рівня естрогену змінює характер вивільнення ЛГ до пікового, що приводить до потужного викиду ЛГ в гіпофізі. Велика кількість ЛГ безпосередньо впливає на яєчники - фолікул розривається, викидаючи дозрілу яйцеклітину в фалопієву трубу, де може відбутися її запліднення. Даний процес називається овуляцією. Досліджувати зразки сечі двічі на день необхідно тому, що ЛГ вивільняється поступово і від темпів його вивільнення залежить амплітуда піка, що відображається на інтенсивності забарвлення тестової смужки. Час проведення тестування (11-13 год. та 18-20 год.) обрано дослідним шляхом як оптимальний щодо оцінки метаболітів ЛГ в сечі.

Підвищення рівня естрогену напередодні овуляції сприяє також збільшенню розмірів домінантного фолікула та потовщенню ендометрія. Вироблення ЛГ найбільш значущі, якщо розмір домінантного фолікула становить 18 мм або більше, а товщина ендометрія (М-ехо) більше 7 мм (критерії ВООЗ).

Протягом МЦ у жінки змінюється якість цервікального секрету. Це обумовлено зміною рівнів статевих гормонів. Після менструації поверхня шийки матки зазвичай суха, поступово вона вкривається клейким густим слизом, який потім стає водянистим. До часу овуляції слиз в шийці матки змінюється на прозорий, іноді нагадуючи сирий яєчний білок, його об'єм збільшується. Безпосередньо перед овуляцією він виділяється невеликими тонкими нитками. У цьому стані слиз найбільш сприятливий для проникнення сперматозоїдів, які здатні спокійно просуватися в ньому, проникаючи в матку, фалопієві труби, де знаходиться чекаюча запліднення яйцеклітина. Натягнення шийкового слизу відображає вплив естрогенів стиглого фолікула на слизову оболонку цервікального каналу і, якщо його довжина складає більше 8 см, відзначають якнайсприятливіші умови для руху сперматозоїдів в каналі шийки матки.

Завдяки запропонованому поєднанню чотирьох ознак настання овуляції у способі, що заявляється, вдається забезпечити зростання точності визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок з 25,71-57,14 % (прототип) до 54,28-80,00 %.

Ефективність способу визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок за заявленим способом доведено шляхом клінічних досліджень. До дослідження залучили дві групи (основну та порівняння) жінок по 35 осіб. Досліджувані групи були порівнянні за віком, тривалістю непліддя, структурою порушень овуляції, віком менархе, характером МЦ. Середній вік пацієнток склав $28,3 \pm 1,4$ року, середня тривалість непліддя - $2,8 \pm 0,9$ року. За три місяці до початку досліджень всі пацієнтки отримували лікування в залежності від етіологічного чинника непліддя: зниження/підвищення маси тіла, корекцію надниркової гіперандрогенії, проведення протизапальної та ферментної терапії тощо. Лікування тривало 3 місяці. В основній групі піддослідних жінок визначення настання пікового викиду ЛГ проводили за способом, що заявляється, а в групі порівняння - за відомим способом-прототипом.

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомого способу-прототипу визначення настання пікового викиду ЛГ

Таблиця

Спосіб	Прогестерон ≥ 20 нмоль/л у п (%) жінок	Настання вагітності у п (%) жінок
Прототип, n=35	20(57,14)	9(25,71)
Заявлений, n=35	28 (80,00)	19(54,28)

Примітка: критерій Фішера $p < 0,05$

Правильність визначення настання пікового викиду ЛГ оцінювали по наявності овуляції (рівень прогестерону в крові ≥ 20 нмоль/л на 21-22 день МЦ) або настанню вагітності при динамічному спостереженні впродовж 3 наступних МЦ. В таблиці наведено результати досліджень за заявленим та за відомим способом-прототипом.

Таким чином, запропонований спосіб визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок дозволяє досягти зростання точності з 25,71-57,14 % (прототип) до 54,28-80,00 %. Застосування способу, що заявляється, сприяє скороченню кількості необхідних візитів до лікаря, надає можливість планувати дослідження з урахуванням особистого графіка роботи пацієнтки.

Спосіб визначення, що заявляється, здійснюють таким чином.

Для визначення настання пікового викиду ЛГ жінці рекомендують застосовувати набір смужок для сечового тесту (марка "SOLO", виробник - фірма "ФАРМАСКО"). Тестування жінка починає з 11-го дня циклу при 28-денному МЦ, а при МЦ, що становить 29-36 днів, з дня, який обирають відніманням 17 днів від тривалості попереднього циклу, та виконує шляхом нанесення проби своєї сечі на тестову смужку (підставляє смужку під струмінь сечі або занурює її в зразок сечі). Тестування жінка проводить двічі на день: об 11-13 год. та о 18-20 год. При цьому їй забороняють використовувати для тестування першу ранішню сечу, а також прийом їжі та напоїв за 2 год. до виконання кожного тестування. Далі за інструкцією фірми-виробника набору сечових тестових смужок жінка перевіряє інтенсивність забарвлення двох використаних смужок. У разі зростання інтенсивності забарвлення другої тестової смужки порівняно з першою, наступного дня жінці проводять УЗД з автоматичним апаратним вирахуванням розміру домінантного фолікула та товщини ендометрія М-ехо (апарат УЗД "Toshiba Aplio MX", Японія), а лікар-гінеколог за допомогою стерильного пінцета перевіряє натягнення шийкового слизу та лінійкою вимірює його довжину. Якщо за результатами УЗД розмір домінантного фолікула досягає не менше 18 мм, показник товщини ендометрія М-ехо перевищує 7 мм, а виміряна лікарем-гінекологом довжина натягнення шийкового слизу сягає більше 8 см, то цього ж вечора жінка виконує нанесення проби сечі на контрольну сечову тестову смужку й у випадку рівнозначного або інтенсивнішого забарвлення другої тестової смужки в порівнянні з контролем констатує настання пікового викиду ЛГ. Програмований коїтус подружжя проводить наступного дня та через добу.

Наводимо конкретний приклад реалізації способу визначення настання пікового викиду ЛГ у жінок, що заявляється.

Приклад. Пацієнтка Ю., 26 років, звернулась в клініку НДІ медичних проблем сім'ї з приводу неплідності ендокринного генезу впродовж 3 років. Обстеження в клініці показало, що маткові труби у пацієнтки Ю. прохідні, МЦ регулярний: місячне відбувається впродовж 4-5 днів кожні 27-28 днів, цикл ановуляторний. Спермограма чоловіка та тест на контакт сперми з цервікальним слизом жінки в межах норми. Досліджено гормональний профіль: базальний ЛГ - 5,4 мМО

(N=3,2-12,8), фолікулостимулюючий гормон - 4,7 мМО (N=2,8-9,4), пролактин, кортизол, гормони щитоподібної залози, інсулін - в межах норми. Індекс маси тіла - 18,3 кг/м² (N=19-25). Спроби привести масу тіла до норми були невдалими. Двічі проведена в клініці стимуляція овуляції Кломіфеном (прийом по 50 мг та 100 мг з 3-го по 7-й день МЦ) не дала результату. Подружжю запропонували провести програмований коїтус після визначення настання пікового викиду ЛГ за відомим способом-прототипом. Ця процедура ефекту не дала - вагітність не настала.

Після стількох невдалих спроб пацієнтці Ю. запропонували провести програмований коїтус після визначення настання пікового викиду ЛГ за способом, що заявляється. Для визначення настання пікового викиду ЛГ пацієнтка використала набір смужок для сечового тесту на 11-й день МЦ шляхом нанесення проби своєї сечі на тестову смужку. Тестування пацієнтка Ю. проводила двічі на день о 12 год. та о 19 год. При цьому вона не використовувала для тестування першу ранішню сечу, а також припиняла прийом їжі та напоїв за 2 год. до виконання кожного тестування. Далі жінка за інструкцією фірми-виробника набору сечових тестових смужок перевірила інтенсивність забарвлення двох використаних смужок. Забарвлення другої тестової смужки виявилось інтенсивнішим порівняно з першою. Наступного дня пацієнтці Ю. в гінекологічній клініці виконали УЗД, а лікар-гінеколог за допомогою стерильного пінцета перевірів натягнення шийкового слизу та виміряв його довжину. Виявилось, що за результатами фолікулометрії розмір домінантного фолікула дорівнював 19 мм, показник товщини ендометрія М-ехо - 7,5 мм, а виміряна лікарем-гінекологом довжина натягнення шийкового слизу сягала 8,5 см. Тому цього ж вечора пацієнтка Ю. виконала нанесення проби сечі на контрольну сечову тестову смужку. Забарвлення тестової смужки виявилось інтенсивнішим в порівнянні з контролем, тому пацієнтка Ю. констатувала настання пікового викиду ЛГ. Програмований коїтус подружжя провело наступного дня та через добу. Через 3 тижні пацієнтка Ю. виконала тест на вагітність, який виявився позитивним. Вагітність мала фізіологічний перебіг і завершилася вчасними пологамі в 39-40 тижнів гестації. Народився хлопчик з масою тіла 3650 г, довжиною 52 см і оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб визначення настання пікового викиду лютеїнізуючого гормону у жінок шляхом нанесення проби сечі жінки на сечову тестову смужку та подальше її аналізування для визначення максимальної концентрації лютеїнізуючого гормону в пробі сечі, причому починають тестування при 28-денному менструальному циклі з 11-го дня циклу, а при циклі, що становить 29-36 днів, з дня, який обраховують відніманням 17 днів від тривалості попереднього циклу, який **відрізняється** тим, що першу пробу сечі наносять на тестову смужку об 11-13 годині, а другу пробу наносять на іншу тестову смужку о 18-20 годині цього ж дня, в разі зростання інтенсивності забарвлення другої тестової смужки порівняно з першою, наступного дня проводять ультразвукове дослідження матки та яєчників і, якщо за його результатами розмір домінантного фолікула досягає не менше 18 мм, а показник товщини ендометрія М-ехо перевищує 7 мм, то вимірюють довжину натягнення шийкового слизу, при довжині натягнення шийкового слизу більше 8 см, цього ж вечора виконують нанесення проби сечі на контрольну сечову тестову смужку й у випадку рівнозначного або інтенсивнішого забарвлення другої тестової смужки в порівнянні з контролем констатують настання пікового викиду лютеїнізуючого гормону у жінки.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що за 2 години до виконання кожного тестування припиняють прийом їжі та напоїв.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601