



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83850** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 8/00
G01N 33/00
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: u 2013 08320 | (72) Винахідник(и): Дубоссарська Зінаїда Михайлівна (UA), Дубоссарська Юліанна Олександрівна (UA), Грек Людмила Прокофіївна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 02.07.2013 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2013 | (73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ", вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49027 (UA) |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2013, Бюл.№ 18 | (74) Представник: Білозуб Володимир Володимирович, реєстр. №280 |

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДЧАСНОЇ ЯЄЧНИКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ПЕРЕВАЖНО У ЖІНОК З АУТОІМУННИМ ООФОРИТОМ І СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики передчасної яєчникової недостатності, переважно у жінок з аутоімунним оофоритом і синдромом хронічного тазового болю, що включає визначення об'єму яєчників, кількості антральних фолікулів ехографічним шляхом та оцінку внутрішнього яєчникового кровотоку за кількістю антральних фолікулів ≤ 5 і об'ємним параметром яєчників, причому додатково у сироватці периферичної крові визначають концентрації фолікулостимулюючого і антимюллерового гормонів, інгібіну В, при визначенні кількості антральних фолікулів ураховують ті, які зменшилися у діаметрі на 2-3 день м/ц до ≤ 10 мм, а передчасну яєчникову недостатність діагностують й у випадках, якщо об'єм яєчника становить ≤ 8 см³, або концентрація фолікулостимулюючого гормону дорівнює ≤ 10 -12 МЕ/л на 2-3 день м/ц, або рівень антимюллерового гормону сягає 0,9-1,1 нг/мл, або кількість інгібіну В відповідає 10-45 нг/мл.

UA 83850 U

Корисна модель належить до діагностики, зокрема до діагностування з використанням ультразвукових (УЗ) хвиль, дослідження або аналізу біологічних матеріалів, переважно крові, шляхом визначення її хімічних властивостей, та може бути використаною в репродуктивній ендокринології, гінекології як засіб своєчасної діагностики оваріального резерву у жінок репродуктивного віку для покращення та/або реабілітації репродуктивної функції.

З науково-технічних повідомлень відомі діагностування аутоімунного оофориту (АО) гістологічним чином, що ґрунтуються на виявленні та оцінці специфічних клітинних відповідей [1], імуногістологічним, здійснюваним за оцінкою реакції прямої імунофлюоресценції [2], або шляхом непрямой імунофлюоресценції за циркулюючою антиоваріальних антитіл [3]. Проте відсутність уявлень відносно змін (ступені, динаміки) структурних елементів яєчника, а також застосування циркулюючих яєчникових антитіл як маркерів аутоімунної природи стримують отримання об'єктивних уявлень та однозначних відповідей щодо патогенезу АО. Останнє зумовлене й вагомим впливом на стан циркулюючих яєчникових антитіл багатьох аутоімунних захворювань, таких як патологія щитовидної залози, наднирників, поліендокринопатія, ревматоїдний артрит, цукровий діабет тощо [4]. Натомість, діагностичні можливості інвазивних гістологічних й імуногістохімічних методик вельми обмежені, з-поза важкодоступності діагностичних матеріалів.

В останні часи при діагностуванні передчасної яєчкової недостатності практичної значущості набула біопсія яєчників в умовах лапароскопії [5]. Але травматичний характер і високий ризик виникнення вторинних ускладнень обмежують межі її використання.

Більш наближеним до дійсної корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за кількістю істотних ознак є спосіб діагностики передчасної яєчкової недостатності у жінок репродуктивного віку, що включає визначення об'єму яєчників і кількості антральних фолікулів ехографічним шляхом, де за кількістю антральних фолікулів ≤ 5 і зниженням обсягу яєчника до $\leq 3 \text{ см}^3$ встановлюють погіршення внутрішнього яєчкового кровотоку та констатують розвиток передчасної яєчкової недостатності [6]. Недоліком прототипу є замала діагностична цінність (точність, інформативність) на ранніх етапах оцінки оваріального резерву, що обмежує межі його використання в ендокринологічній та гінекологічній практиці. У відомому вигляді, без встановлення оваріального резерву, як здатності яєчників відповідати на стимуляцію гонадотропінами, він викривляє діагностичні висновки для пацієнток з АО і синдромом хронічного тазового болю (СХТБ), супроводжуваних довготривалістю хронічних запалень придатків матки, а відтак стримує зниження частоти виникнення вагітностей при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

В основу заявленої корисної моделі поставлена задача розробити спосіб діагностики передчасної яєчкової недостатності, переважно у жінок з аутоімунним оофоритом і синдромом хронічного тазового болю, використання котрого сприяло б підвищенню діагностичної цінності (точності, інформативності) та розширенню меж його клінічного використання шляхом опрацювання резерву біохімічних маркерів і техніки ехографічного сканування.

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при використанні у відомому способі діагностики передчасної яєчкової недостатності, переважно у жінок з аутоімунним оофоритом і синдромом хронічного тазового болю, що включає визначення об'єму яєчників, кількості антральних фолікулів ехографічним шляхом та оцінку внутрішнього яєчкового кровотоку за кількістю антральних фолікулів ≤ 5 і об'ємним параметром яєчників, відповідно до корисної моделі, додатково у сироватці периферичної крові визначають концентрації фолікулостимулюючого і антимюллерового гормонів, інгібіну В, при визначенні кількості антральних фолікулів ураховують ті, які зменшилися у діаметрі на 2-3 день м/ц до $\leq 10 \text{ мм}$, а передчасну яєчкову недостатність діагностують й у випадках, якщо об'єм яєчника становить $\leq 8 \text{ см}^3$, або концентрація фолікулостимулюючого гормону дорівнює $\leq 10\text{-}12 \text{ МЕ/л}$ на 2-3 день м/ц, або рівень антимюллерового гормону сягає $0,9\text{-}1,1 \text{ нг/мл}$, або кількість інгібіну В відповідає $10\text{-}45 \text{ пг/мл}$, за умов, що ехографічне дослідження здійснюють трансвагінальним чином, з використанням сірої шкали, кольорового доплерівського картування та 2D енергетичного доплера.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає в наступному.

Оскільки аналіз результатів ехографії не завжди точно відбиває функціональну активність і відповідь яєчників на стимуляцію їх овуляції, то з'ясування активності фолікулостимулюючого (ФСГ) і антимюллерового гормонів (АМГ), інгібіну В, як біохімічних маркерів, сприяє підвищенню діагностичної цінності (точності, інформативності) і розширенню меж клінічного використання прототипу.

Вміст статевих стероїдів, як і рівень лютеїнізуючого гормону, які традиційно обмірюються по циклу, мало відбивають зміни, що зв'язуються зі зменшенням числа залишкових фолікулів. Від цього в діагностиці передчасної яєчникової недостатності, переважно у жінок з АО і СХТБ, базальний рівень ФСГ залишається єдиним показником оваріального резерву.

АМГ, що виробляється клітинами гранульози фолікулів у стероїднозалежному періоді, характеризує стан репродуктивної системи. Його синтез відбувається постійно, від моменту народження до менопаузи. Зниження концентрації АМГ у крові є найбільш раннім і достовірним показником старіння жіночої репродуктивної системи, адже рівень його і кількість антральних фолікулів мають кореляцію з віком жінок усіх вікових груп, тоді як подібна кореляція концентрацій ФСГ і інгібіну В притаманна лише пацієнткам >40 років, а рівень естрадіолу наприклад взагалі позбавлений такого кореляційного зв'язку. Тому додаткове залучення АМГ до перевершення вищезазначеного технічного результату набуває значущості на ранніх етапах оцінки оваріального резерву.

З віком, коли число дозрілих фолікулів меншає, відбувається зниження концентрації інгібіну В і підвищення рівня ФСГ. Тому більш точним і достовірним критерієм оцінки стану оваріального резерву є рівень інгібіну В, що корелює з обсягом яєчників і кількістю антральних фолікулів у останніх.

Оскільки об'єм яєчника корелює з кількістю антральних фолікулів не стабільно, а ехографія не завжди відбиває їх функціональну активність, відповідь на стимуляцію овуляції в межах прийнятної точності, то окрім опрацювання резерву біохімічних маркерів, пропонується й вдосконалення техніки ехографічного сканування, з переглядом оцінних критеріїв.

Вдосконалення техніки ехографічного сканування полягає в уточненні режиму проведення ехографічного дослідження (трансвагінальним чином, з використанням сірої шкали, кольорового доплерівського картування та 2D енергетичного доплера), у т.ч. й визначенні габаритів підраховуваних антральних фолікулів (зменшення до ≤ 10 мм у діаметрі) на 2-3 день менструального циклу (м/ц) і критичного значення об'єму яєчника (зменшення до ≤ 8 см³).

Пропонований габарит підраховуваних антральних фолікулів і критичне значення зменшення об'єму яєчника підвищують точність та інформативність діагностичного висновку на ранніх етапах оцінки оваріального резерву у жінок репродуктивного віку, переважно з АО і СХТБ.

Трансвагінальна ехографія в режимі сірої шкали дозволяє оцінити кількість, діаметр антральних фолікулів, стан оваріального кровотоку, візуалізувати кольорові локуси, згідно з розташуванням судин, оцінити особливості їх васкуляризації, що на ранніх етапах діагностування сприяє визначенню стану фолікулярного апарата яєчника, ознак зниження оваріального резерву з більш високою точністю та інформативністю.

Укладання діагностичного висновку ґрунтується на використанні меж варіабельних порогових значень оцінних критеріїв, що корелюють з ознаками передчасної яєчникової недостатності на фоні АО і СХТБ і є оптимальними.

Таким чином, сукупність відмінних ознак заявленої корисної моделі є "суттєвою", бо знаходиться у причинно-наслідковому зв'язку з реалізацією вищезазначеного технічного результату, і " новою", оскільки за досліджуванним рівнем техніки характеризує обсяг запропонованого технічного рішення невідомим, що поширюється на усі випадки його багаторазового використання.

Суть. Для здійснення способу діагностики передчасної яєчникової недостатності на фоні АО і СХТБ залучають УЗ доплерівський апарат "Nemio 17-Pro" ("Toshiba", Японія) з трансвагінальним 7,5 МГц датчиком і сірої шкалою, можливо, й будь-який інший, що забезпечує проведення 2D енергетичного, імпульсивно-хвильового, кольорового картування. Для визначення рівня ФСГ застосовують аналізатор "Cobas 6000" і тест-систему "Roche Diagnostics" (Швейцарія), для АМГ й інгібіну В - аналізатор "ELI-SA" і тест-систему "Beckman Coulter" (США).

Проводять трансвагінальне УЗ сканування органів малого тазу з використанням сірої шкали, кольорового доплерівського картування і 2D енергетичного доплера, під час якого визначають об'єм кожного з яєчників і кількість антральних фолікулів, враховуючи лише ті, діаметр яких на 2-3 день м/ц зменшується до ≤ 10 мм. Периферичну кров відбирають на 3 день менструального циклу. В її сироватці шляхом імуноферментного аналізу (ІФА), в межах референтних значень, визначають концентрації ФСГ, АМГ та інгібіну В.

Діагностують наявність передчасної яєчникової недостатності на фоні АО і СХТБ, якщо кількість антральних фолікулів сягає ≤ 5 , або об'єм яєчника становить ≤ 8 см³, або концентрація ФСГ дорівнює ≤ 10 -12 МЕ/л на 2-3 день м/ц, або рівень АМГ сягає 0,90-1,10 нг/мл, або кількість інгібіну В відповідає 10-45 пг/мл.

Оцінка функціонального стану репродуктивної системи жінки за допомогою розширеного спектра оцінних критеріїв оваріального резерву (кількість антральних фолікулів, об'єм яєчників, рівні ФСГ, АМГ, інгібіну В) істотно збільшує діагностичну цінність (точність, інформативність) способу. В практиці його інформативні властивості поліпшують реабілітацію репродуктивних функцій у жінок з різними формами безплідності, особливо, після операцій на яєчниках.

Спосіб був апробований на 75 хворих і достатньому клінічному матеріалі, що дозволило з високою точністю виділяти групу пацієнток, які потребують своєчасного відновлення репродуктивної функції в умовах ДРТ, без застосування терапевтичних засобів.

Приклад 1. Хвора Ф., 29 років. Діагноз: хронічний двосторонній сальпінгіт, оофорит, стадія ремісії. Спайковий процес органів малого тазу, синдром СХТБ. З анамнезу: тривалість захворювання > 10 років. Отримувала курси протизапальної терапії, інфекції, що передається статевим шляхом, виключені. У 19 років була оперована з приводу розриву кісти правого яєчника; у 28 років надавали повторну лапароскопію, з причин діагностики СХТБ, спайкового процесу органів малого тазу. Здійснена операція в обсязі роз'єднання спайок, двостороннього сальпінгоовариолизису, адгезіолізісу матки. В післяопераційному періоді з метою реабілітації вживала комбіновані оральні контрацептиви.

При проведенні УЗ діагностики з приводу СХТБ, на 3 день м/ц в ході трансвагінальної ехографії в режимі сірої шкали оцінювали кількість та Ø антральних фолікулів, стан оваріального кровотоку. Візуалізували кольорові локуси, згідно з розташованими судинами, оцінювали особливості їх васкуляризації. Визначали об'єми правого та лівого яєчників (7,5 і 6,0 см³, відповідно), число антральних фолікулів: у правому яєчнику 6 (Ø 4-5 мм), у лівому 3 (Ø 6-7 мм). При кольоровому доплерівському картуванні, включаючи 2D енергетичний доплер, визначили зниження внутрішньоаяєчникового кровотоку. Рівень сумарних антиоваріальних антитіл становив 25 RU/ml, що інформує про наявність АО. Дослідження підтвердило зниження оваріального резерву: рівень ФСГ на 3 день м/ц складав 15 МЕ/л, інгібіну В - 35 пг/мл, АМГ - 0,9 нг/мл. Це зумовило необхідність реабілітації жінки за умов ДРТ, що дозволило їй завагітніти через 5 міс.

Приклад 2. Хвора А. 33 роки. Діагноз: хронічний двосторонній сальпінгіт, оофорит, стадія ремісії, уrogenітальний хламідіоз СХТБ. Вторинне безпліддя. Із анамнезу: двічі протягом року оперована з приводу розриву кісти правого яєчника. Оперативні втручання в об'ємі економної резекції яєчників, проліковано уrogenітальний хламідіоз. У зв'язку з хронічним ановуляторним безпліддям призначали 3 курси стимуляції овуляції кломіфеном цитратом. Позитивний ефект не спостерігали.

За наявності СХТБ була обстежена за допомогою трансвагінальної ехографії, де в режимі сірої шкали режимі оцінювали кількість, Ø антральних фолікулів, стан оваріального кровотоку. Об'єм яєчника правого сягав 4,7 см³, лівого - 5,8 см³, число антральних фолікулів у правому яєчнику 6 та 4 у лівому (Ø до 4-5 мм справа та до 5-7 мм зліва) на 2-3 день м/ц. Рівень сумарних антиоваріальних антитіл становив 18 RU/ml. Враховуючи зацікавленість жінки у відновленні репродуктивної функції, визначали маркери оваріального резерву: концентрація ФСГ на 3 день м/ц сягала 12 МЕ/л, інгібіну В - 25 пг/мл, АМГ 0,5 нг/мл. За біологічними маркерами діагностували зниження оваріального резерву, що стало підставою для направлення пацієнтки на ДРТ. Через 6 міс. настала вагітність.

Характеристика способу діагностики передчасної яєчкової недостатності на фоні АО і СХТБ, яка зазначена у н.п. Формули, визначає відмінність його від об'єктів аналогічного призначення і допускає можливість набуття правового статусу як корисної моделі процесу.

Джерела інформації:

1. Хмельницький О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. - С-Пб., 1994. - 480 с.

2. Sedmark D.D. et al. Autoimmune oophoritis: A histopatologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate / Int. J. Gynecol. Pathol.-1987. - Vol.6. - № 1. - P. 73-81.

3. Гзгзян А.М. Роль аутоиммунного оофорита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис... канд. мед. наук. - С-Пб., 1995. - 21 с.

4. G.S. Conway. Преждевременная яичниковая недостаточность. Br. Med Bull. - 2000. - Vol. 56. - № 3. - P. 643-649.

5. Lass A., Siley R., Abrams D.C. et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile woman: a novel method to asses ovarian reserve. Hum. Reprod. - 1997. - № 12. - P. 1028-1031.

6. Ming-Yang Chang et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil. Steril. - 1998. - № 69. - P. 505-510.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Спосіб діагностики передчасної яєчникової недостатності, переважно у жінок з аутоімунним оофоритом і синдромом хронічного тазового болю, що включає визначення об'єму яєчників, кількості антральних фолікулів ехографічним шляхом та оцінку внутрішнього яєчникового кровотоку за кількістю антральних фолікулів ≤ 5 і об'ємним параметром яєчників, який **відрізняється** тим, що додатково у сироватці периферичної крові визначають концентрації фолікулостимулюючого і антимюллерового гормонів, інгібіну В, при визначенні кількості
- 10 антральних фолікулів ураховують ті, які зменшилися у діаметрі на 2-3 день м/ц до ≤ 10 мм, а передчасну яєчникову недостатність діагностують й у випадках, якщо об'єм яєчника становить ≤ 8 см³, або концентрація фолікулостимулюючого гормону дорівнює ≤ 10 -12 МЕ/л на 2-3 день м/ц, або рівень антимюллерового гормону сягає 0,9-1,1 нг/мл, або кількість інгібіну В відповідає 10-45 нг/мл.
- 15 2. Спосіб діагностики передчасної яєчникової недостатності, переважно у жінок з аутоімунним оофоритом і синдромом хронічного тазового болю за п. 1, який **відрізняється** тим, що ехографічне дослідження здійснюють трансвагінальним чином, з використанням сірої шкали, кольорового доплерівського картування та 2D енергетичного доплера.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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