

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047531**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.01

(51) Int. Cl. **A61B 8/00** (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(21) Номер заявки
202391319

(22) Дата подачи заявки
2023.04.29

(54) **СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМИОЗА**

(43) **2024.07.24**

(96) **2023/EA/0018 (BY) 2023.04.29**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**ПАВЛОВСКАЯ МАРИЯ
АНДРЕЕВНА; ГУТИКОВА
ЛЮДМИЛА ВИТОЛЬДОВНА;
КУХАРЧИК ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА;
ДОРОШЕНКО ЕВГЕНИЙ
МИХАЙЛОВИЧ (BY)**

(56) RU-C1-2654685
RU-C1-2726971
BY-C1-21761

АРУТЮНЯН А.Ф. Особенности доплерометрических показателей при различных степенях аденомиоза МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ "ПУЛЬС", 2017, vol. 19, no. 10, pp. 32-36 реферат, с. 35 "Выводы", таблицы 1,3,4

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и может быть использовано для ранней диагностики аденомиоза у женщин. Сущность способа заключается в том, что проводят ультразвуковое исследование с визуализацией и измерением толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий", путем доплерометрии маточных сосудов в указанной зоне определяют индекс резистентности до функциональной нагрузочной пробы и после десятикратного приведения ног, согнутых в коленных суставах, к груди. Затем вычисляют значение коэффициента функциональной пробы согласно заявленной формуле, после чего в плазме крови определяют триптофан, дигидроксифенилаланин (DOPA) и диоксифенилуксусную кислоту (DOPAC). При условии наличия сочетанного выявления толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий" более 5 мм, коэффициента функциональной пробы более 15, уровней триптофана менее 0,4 нмоль/л, DOPA более 0,16 нмоль/л, DOPAC более 0,18 нмоль/л диагностируют аденомиоз первой степени. Способ обладает высокой точностью, является объективным, доступным, что обеспечивает своевременность постановки диагноза и проведение соответствующих лечебных мероприятий для предотвращения нарушений репродуктивной функции.

B1

047531

047531

B1

Изобретение относится к области медицины, а именно к гинекологии, и может быть использовано для ранней диагностики аденомиоза у женщин.

Актуальность изобретения подтверждается высокой частотой (до 50%) генитального эндометриоза в структуре гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, а доля аденомиоза по сравнению с другими локализациями составляет от 70 до 90% [1]. В этой связи на современном этапе изучение ранней диагностики аденомиоза обосновывается не только высокой частотой встречаемости этого заболевания в популяции, но и его непосредственной связью с бесплодием и хроническими тазовыми болями, приводящими к нарушению качества жизни женщины [4].

Согласно современным представлениям, диагноз аденомиоз устанавливают на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологического исследования после взятия биопсии при оперативных вмешательствах. Тем не менее, единого мнения об информативности эхографических признаков до сих пор нет. По литературным данным, существуют сведения о вариабельности чувствительности и специфичности этого метода в диапазоне от 50 до 99% [5]. В этой связи возникает необходимость в поиске новых дополнительных верификаторов аденомиоза.

Известен способ диагностики аденомиоза у женщин путем эхографического исследования матки с установлением увеличения размеров матки и ее шаровидной формы и измерения максимальной толщины маточной соединительной зоны с дополнительно установленной поперечно-полосатой исчерченностью миометрия и оценкой ее выраженности, а также измерения толщины миометрия в районе исследуемого участка маточной соединительной зоны и расчета диагностического коэффициента [3].

Однако данный способ имеет следующие недостатки:

конечный результат получается путем математических вычислений, а не простым путем считывания показателя с прибора;

указанный способ не является способом ранней диагностики аденомиоза.

Способ используют как дифференциальную диагностику узловых формы аденомиоза и миомы матки.

Наиболее близким к заявленному является способ ранней диагностики аденомиоза, включающий выявление клинических признаков, отличающийся тем, что проводят ультразвуковое исследование с визуализацией и измерением толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий", и путем доплерометрии маточных сосудов в этой зоне определяют индекс резистентности до функциональной нагрузочной пробы и после пятикратного приведения ног, согнутых в коленных суставах, к груди, и последующего вычисления значения коэффициента функциональной пробы (КФП) - отношения разницы между исходным индексом резистентности маточных артерий (IR_{ma}) и результатом того же критерия, полученного после проведения функциональной пробы (IR_{1ma}) к исходному IR_{ma}, умноженному на 100:

$$\text{КФП} = \frac{(\text{IR}_{\text{ma}} - \text{IR}_{1\text{ma}})}{\text{IR}_{\text{ma}}} \times 100,$$

после чего определяют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) в аспирате цервикальной слизи, и при условии наличия сочетанного выявления толщины "переходной зоны" более 5 мм, КФП более 1,2 и уровня VEGF-A более 70 пг/мл, верифицируют наличие первой степени аденомиоза [2].

Однако данный способ имеет следующие недостатки:

нагрузочная проба в виде пятикратного приведения ног, согнутых в коленных суставах, к груди, не позволяет осуществить соответствующую нагрузку, которая была бы диагностически значима по сравнению с состоянием покоя, для расчета коэффициента функциональной пробы;

интерпретация значений нагрузочной пробы в абсолютных цифрах затрудняет восприятие информации;

использование цервикальной слизи в качестве биологического материала для исследований может являться неинформативным в связи с частым развитием дисбиотических процессов во влагалище и цервикальном канале у женщин, что может существенно искажать информативность способа;

нельзя исключить примесь крови в отделяемом из цервикального канала, что исключает возможность использования способа;

определение VEGF-A в цервикальной слизи является трудоемким и дорогостоящим, что ограничивает рутинное использование способа в повседневной клинической практике.

Задачей изобретения является расширение арсенала способов ранней диагностики аденомиоза, обладающих высокой точностью и объективностью.

Сущность заявленного способа заключается в том, что проводят УЗИ с визуализацией и измерением толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий", путем доплерометрии маточных сосудов в этой зоне определяют индекс резистентности до и после функциональной нагрузочной пробы в форме приведения ног, согнутых в коленных суставах, к груди, последующего вычисления значения КФП, при этом отличие состоит в том, что при проведении функциональной нагрузочной пробы производят десятикратное приведение ног, согнутых в коленных суставах, к груди, дополнительно в плазме крови определяют триптофан, дигидроксифенилаланин (DOPA) и диоксифенилуксус-ную кислоту (DOPAC), и при условии наличия сочетанного выявления толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий" более 5 мм, КФП более 15, уровней триптофана менее 0,4 нмоль/л, DOPA более 0,16 нмоль/л, DOPAC более 0,18 нмоль/л диагностируют аденомиоз первой степени.

Способ осуществляют следующим образом. Пациентке выполняют трансвагинальное ультразвуковое исследование. При этом исследовании измеряют толщину переходной зоны "эндометрий-миометрий" в раннюю пролиферативную фазу. При выявлении толщины переходной зоны более 5 мм, при помощи цветного доплеровского картирования определяют индекс резистентности в маточных артериях. Дополнительно проводят функциональную пробу и по двум совокупным параметрам доплерометрии вычисляют коэффициент функциональной пробы - отношение разницы между исходным индексом резистентности маточных артерий (IR_{ma}) и результатом, полученным после проведения функциональной пробы (IR_{1ma}) к исходному IR_{ma}, умноженному на 100:

$$\text{КФП} = \frac{(\text{IR}_{\text{ma}} - \text{IR}_{1\text{ma}})}{\text{IR}_{\text{ma}}} \times 100,$$

где КФП - коэффициент функциональной пробы;

IR_{ma} - исходный индекс резистентности маточных артерий;

IR_{1ma} - индекс резистентности маточных артерий после нагрузочной пробы.

Параллельно у данных пациенток в плазме крови определяют триптофан, DOPA, DOPAC.

При условии наличия сочетанного выявления толщины "переходной зоны" более 5 мм, КФП более 15 и уровней DOPA более 0,16 нмоль/л, DOPAC более 0,18 нмоль/л, триптофан менее 0,4 нмоль/л диагностируют аденомиоз первой степени.

Способ подтвержден на 96 пациентках при различных степенях аденомиоза и 30 пациентках контрольной группы, в которую вошли относительно здоровые женщины, проходившие медицинский осмотр в условиях женских консультаций. Обследованные женщины разделены на 3 группы: 1 группа - 31 пациентка с аденомиозом первой степени; 2 группа - 33 женщины с аденомиозом второй степени; 3 группа - 32 пациентки с аденомиозом третьей степени. Все диагнозы подтверждены гистологически.

Всем пациенткам при проведении УЗИ измеряли толщину переходной зоны "эндометрий-миометрий" в раннюю пролиферативную фазу, КФП и уровни триптофана, DOPA и DOPAC в плазме крови. Результаты исследования отражены в табл. 1-3.

Таблица 1

Толщина переходной зоны "эндометрий-миометрий" у пациенток с различными степенями аденомиоза

группы	Контроль n=30	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32
толщина переходной зоны «эндометрий-миометрий»	4,1±3,34	7,5±1,71	13,1±2,42	- *

* - Диффузные изменения в миометрии не позволяют четко дифференцировать переходную зону "эндометрий-миометрий"

Из табл. 1 видно, что толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий" у женщин первой группы статистически достоверно больше, чем в группе контроля, и меньше, чем во второй группе.

Таблица 2

Показатель индекса резистентности маточных артерий у пациенток с различными степенями аденомиоза до и после нагрузочной пробы

Показатели гемодинамики	Контроль n=30	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	p
IR _{ma}	0,82±0,03	0,91±0,11	0,94±0,12	0,99±0,11	p< 0,05
IR _{1ma}	0,81±0,01	0,75±0,23	0,77±0,23	0,83±0,22	p< 0,05

Из табл. 2 видно, что показатели индекса резистентности маточных артерий после проведения функциональной пробы снижаются во всех группах обследования.

Таблица 3

Содержание триптофана, DOPA, DOPAC в плазме крови у женщин с аденомиозом по сравнению с группой контроля

Показатель, нмоль/ мл	Контроль, n=30	1 группа, n=31	2 группа, n=33	3 группа, n=32
DOPA	0,12±0,01	0,23±0,07*	0,13±0,02	0,10±0,04
DOPAC	0,11±0,01	0,24±0,06*	0,16±0,01	0,11±0,06
Триптофан	0,47±0,03	0,38±0,02*	0,47±0,03	0,44±0,11

*p<0,05

Из табл. 3 видно, что в первой группе имеется достоверное повышение содержания DOPA, DOPAC, триптофана по сравнению с группой обследованных женщин второй, третьей и контрольной групп.

Таким образом, нами установлено, что сочетанное наличие толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий" более 5 мм, КФП более 15, уровней триптофана менее 0,4 нмоль/л, DOPA более 0,16 нмоль/л, DOPAC более 0,18 нмоль/л позволяет диагностировать аденомиоз первой степени.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ "STATISTICA 10.0", "Microsoft Excel" с использованием критерия Фишера. Точность способа составила 68,7%, чувствительность 72,5%, специфичность 84,2%.

Приводим примеры, подтверждающие возможность использования заявляемого способа.

Пример 1. Пациентка С, 31 года, обратилась в гинекологическое отделение с жалобами на дисменорею и мажущие кровянистые выделения до и после менструации. Женщина получала гормональную терапию в виде комбинированных оральных контрацептивов, эффекта не было. В анамнезе: 2 беременности (2 родов). При УЗИ определены размеры матки: длина тела матки 53 см, переднезадний размер 45 мм, ширина 55 мм, объем матки 75,2 см (в группе контроля объем матки составил 53,12 мм), толщина "переходной зоны" составила 6,1 мм. $IR_{ma}=0,94$; $IR_{1ma}=0,78$; $KФП=17$; $ДОРА\ 0,17$ нмоль/ л, $ДОРАС\ 0,19$ нмоль/ л, триптофан 0,38 нмоль/ л. Был выставлен диагноз аденомиоз 1 степени. При гистероскопии диагноз подтвержден дополнительно.

Пример 2. Больная Е., 26 лет, обратилась в гинекологическое отделение с жалобами на первичное бесплодие около 3 лет, болезненные и длительные менструации, межменструальные мажущие выделения, болезненность при половом акте. Проходимость маточных труб подтверждена гистеросальпингографией. При УЗИ определены размеры матки: длина тела матки 47 см, переднезадний размер 44 мм, ширина 52 мм, объем матки 68,1 см (в группе контроля объем матки составил 50,11 мм), толщина "переходной зоны" составила 12,3 мм. $IR_{ma}=0,99$; $IR_{1ma}=0,92$; $KФП=7$; $ДОРА\ 0,12$ нмоль/ л, $ДОРАС\ 0,16$ нмоль/ л, триптофан 0,53 нмоль/ л. Диагноз аденомиоз был исключен. При гистероскопии диагноз не подтвердился.

Заявляемый способ имеет ряд преимуществ по сравнению с прототипом:

высокая диагностическая значимость, обеспечиваемая проведением нагрузочной пробы в виде десятикратного приведения ног, согнутых в коленных суставах, к груди, что позволяет осуществить адекватную нагрузку по сравнению с состоянием покоя для точного расчета коэффициента функциональной пробы;

упрощение восприятия полученной информации врачами, проводящими диагностику согласно предлагаемому способу, ввиду расчета значений заявленной формулы в абсолютных цифрах;

возможность выполнения заявленного способа у всех пациенток с минимизацией технических погрешностей определения предлагаемых показателей, так как в качестве биологического материала для исследований используется плазма крови;

значительное снижение общей стоимости и трудоемкости реализации способа, что облегчает рутинное использование способа в повседневной клинической практике;

уменьшение степени распространения аденомиоза ввиду проведения ранней диагностики, что обеспечивает своевременность постановки диагноза и проведение соответствующих лечебных мероприятий для предотвращения нарушений репродуктивной функции.

Таким образом, предлагаемый способ ранней диагностики аденомиоза позволяет диагностировать первую степень аденомиоза, обладает высокой точностью, является объективным, доступным, что обеспечивает своевременность постановки диагноза и проведение соответствующих лечебных мероприятий для предотвращения нарушений репродуктивной функции.

Литература.

1. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. Клинические наблюдения. Акушерство и гинекология. 2017; (9):86-94. doi:10.18565/aig.2017.9.86-94.
2. Куценко И.И., Могильная Г. М., Симовоник А.Е. Способ неинвазивной диагностики аденомиоза у женщин - RU (11) 2654685, 2006.
3. Чайка А.В., Носенко Е.Н., Гурьянов В.Г., Белоусов О.Г., Оразов М.Р. Способ диагностики аденомиоза у женщин - UA 109607, 2006.
4. Abbott J.A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) - pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 40:68-81. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
5. Cunningham R.K., Horrow M.M., Smith R.J., Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. Radiographics. 2018; 38(5):1576-1589. doi:10.1148/rq.2018180080.
6. Vannuccini S., Tosti C, Carmona F., Huang S. J., Chapron C, Guo S.-W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reproductive BioMedicine Online. 2017; 35(5):592-601. doi:10.1016/j.rbmo.2017.06.016.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ ранней диагностики аденомиоза, включающий проведение ультразвукового исследования с визуализацией и измерением толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий", путем доплерометрии маточных сосудов в этой зоне определяют индекс резистентности до и после функциональной нагрузочной пробы в форме приведения ног, согнутых в коленных суставах, к груди, последующего вычисления значения коэффициента функциональной пробы, отличающийся тем, что при проведении функциональной нагрузочной пробы производят десятикратное приведение ног, согнутых в ко-

ленных суставах, к груди, дополнительно в плазме крови определяют триптофан, дигидроксифенилаланин (ДОРА) и диоксифенилуксусную кислоту (ДОРАС), и при условии наличия сочетанного выявления толщины переходной зоны "эндометрий-миометрий" более 5 мм, коэффициента функциональной пробы более 15, уровней триптофана менее 0,4 нмоль/л, ДОРА более 0,16 нмоль/л, ДОРАС более 0,18 нмоль/л диагностируют аденомиоз первой степени.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
