



(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013136637/15, 05.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 05.08.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.08.2013

(45) Опубликовано: 27.08.2014 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2247391 C2, 27.02.2005. SU 1273799 A1, 30.11.1986. US 2001046713 A1, 29.11.2001. US 6743595 B1, 01.06.2004. WO 0047739 A2, 17.08.2000

Адрес для переписки:

344012, г.Ростов-на-Дону, ГСП-704, ул.
 Мечникова, 43, РНИИАП, Патентный отд.

(72) Автор(ы):

Колесникова Людмила Валерьевна (RU),
 Ширинг Александр Владимирович (RU),
 Ермолова Наталья Викторовна (RU),
 Линде Виктор Анатольевич (RU),
 Маркарьян Ирина Владимировна (RU),
 Скачков Николай Николаевич (RU),
 Томай Людмила Руслановна (RU),
 Слесарева Кристина Витальевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к гинекологии, и представляет собой способ диагностики наружного генитального эндометриоза, включающий исследование сыворотки крови, отличающийся тем, что в сыворотке крови определяют уровень

липопротеинов высокой плотности и при величине 0,77 ммоль/л и выше диагностируют наружный генитальный эндометриоз. Изобретение позволяет повысить точность и упростить процедуру диагностики наружного генитального эндометриоза. 3 пр.

RU 2 526 823 C1

RU 2 526 823 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013136637/15, 05.08.2013**

(24) Effective date for property rights:
05.08.2013

Priority:

(22) Date of filing: **05.08.2013**

(45) Date of publication: **27.08.2014** Bull. № 24

Mail address:

**344012, g.Rostov-na-Donu, GSP-704, ul.
Mechnikova, 43, RNIAP, Patentnyj otd.**

(72) Inventor(s):

**Kolesnikova Ljudmila Valer'evna (RU),
Shiring Aleksandr Vladimirovich (RU),
Ermolova Natal'ja Viktorovna (RU),
Linde Viktor Anatol'evich (RU),
Markar'jan Irina Vladimirovna (RU),
Skachkov Nikolaj Nikolaevich (RU),
Tomaj Ljudmila Ruslanovna (RU),
Slesareva Kristina Vital'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie "Rostovskij nauchno-
issledovatel'skij institut akusherstva i pediatrii"
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj
Federatsii (RU)**

(54) **DIAGNOSTIC TECHNIQUE FOR EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention represents a diagnostic technique for external genital endometriosis involving blood serum analysis, differing by the fact that the blood serum is analysed for high-density lipoproteins, and if the derived value is 0.77 mmole/l and higher, external

genital endometriosis is diagnosed.

EFFECT: invention enables providing higher accuracy and simplifying a diagnostic procedure for external genital endometriosis.

3 ex

C 1
2 5 2 6 8 2 3
R U

R U
2 5 2 6 8 2 3
C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к гинекологии, и найдет широкое применение для объективной диагностики наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Внедрение в последние 20-30 лет в практику инструментальных, эндоскопических, генетических, иммунологических методов расширило диагностические возможности при обследовании больных с эндометриозом. Частота выявления эндометриоза у больных репродуктивного возраста колеблется от 7 до 50%. Наиболее частыми недостатками в диагностике являются: нераспознавание эндометриоза, ошибочное установление диагноза у некоторых онкологических и неврологических больных при отсутствии у них эндометриоза, запоздалая диагностика. «Золотым» стандартом диагностики эндометриоза являются лапароскопия и гистероскопия с последующим гистологическим исследованием биопсированных тканей. Однако частота гистологического подтверждения диагноза колеблется от 70 до 85%. Положительный результат подтверждает диагноз эндометриоза, в то время как отрицательный совершенно не исключает эндометриозную болезнь, так как на исследование могут попасть лишь отдельные кусочки тканей, лишенные характерных морфологических признаков эндометриоза (Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозидная болезнь. Санкт-Петербург, 2002, 448 с.). В настоящее время отсутствует надежная неинвазивная диагностика малых форм эндометриоза (Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D'Hooghe T., Dunselman G., Greb R. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005, Vol.20, P.2698-704; Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazeabas A., Garget C.E., Giudice L.C., Montgomery G.W., Rombauts L., Salamoonsen L.A., Zondervan K.T. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. Reprod Sci 2009, Vol.16, P.335-346), что приводит к увеличению промежутка времени между первым проявлением симптомов боли, бесплодия и хирургическим подтверждением диагноза (Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия. Проблемы репродукции, 2011, №5, с.83-89; Sinaii N., Plumb K., Cotton L., Lambert A., Kennedy S., Zondervan K. et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil Steril 2008, Vol.89, P.538-45; Gajbhiye R., Sonawani A., Khan S., Suryawanshi A., Kadam S., Warty N., Raut V., Khole V. Выявление и оценка новых сывороточных маркеров для ранней диагностики эндометриоза. Human Reproduction репродукция человека 2012, №2(26), p.35-45). Анализ патентной и научно-медицинской литературы позволил установить, что существующие способы диагностики НГЭ относятся в основном к инвазивным.

Ультразвуковая диагностика прочно вошла в медицинскую практику как один из объективных методов диагностики и динамического наблюдения гинекологических больных. Но трансвагинальное ультразвуковое сканирование, по данным ряда исследователей, не позволяет выявить поверхностные импланты на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках (Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство врачей. М., Медицина, 2006, 416 с.; Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. М., Медицина, 2008, 176 с.; Steinkeler J.A., Woodfield C.A., Hillstrom M.M. Female Infertility: A Systematic Approach to Radiologic Imaging and Diagnosis. Radio Graphics 2009, Vol.29, N.5, P.1353-1370).

В настоящее время применяется МРТ диагностика для эндометриозидных кист яичников, эндометриоза ректовагинального пространства, но с помощью этого метода невозможно обнаружить очаги эндометриоза на тазовой брюшине (малые формы НГЭ) (Кулаков В.И., Адамян Л.В., Волобуев А.И. и соавт. Магнитнорезонансная томография в диагностике различных форм эндометриоза. Вестник рентгенологии и радиологии

2003, №4, с.45-59; Труфанов Г.Е., Панов В.О. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. 2008, с.200-204; Seeber B, Sammel MD, Fan X. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril*. 2008, Vol.89, P.1073-1081; Al-Jefout M, Dezamaulds G, Cooper M, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 2009, Vol.24; P.3019-3024).

1. Известен способ диагностики наружного генитального эндометриоза (патент РФ №216487, 2001 г.) по исследованию периферической крови больного и определения спонтанной НСТ - активности нейтрофилов после их инкубации с ПАМГ-2.

Недостатком данного способа следует отнести следующее:

- активность нейтрофилов относится к тем показателям, которая может изменяться при даже незначительных воспалительных процессах;
- способ неспецифичен;
- трудновыполним.

2. Известен способ диагностики наружного генитального эндометриоза (патент РФ 32291439, 2007 г.) по определению в периферической венозной крови показателя относительного содержания CD16+ моноцитов в моноцитарном гейте и при его значениях, равных или меньших 45%, диагностируют НГЭ.

Самым существенным недостатком в предложенном способе является особенно сложное его выполнение. Для определения содержания CD16+ в моноцитарном гейте фиксируются сначала три основных параметра. Это осуществляется высококвалифицированным специалистом, что снижает возможность широкого использования метода.

3. Известен диагностический тест, при котором учитывается абсолютное количество макрофагов в перитонеальной жидкости - $13 \cdot 10^6$, позволяющее диагностировать наличие эндометриоза (Oosterlynk D.J., Lacquaet F.A., Waer M. et al. Lymphokine - activated killer activity in women with endometriosis // *Gyn. Obstet. Invest.* - 1994. - Vol.37, #3. - P.185-190).

Недостатком вышеизложенного способа следует отнести его травматичность, так как для диагностики эндометриоза этим методом нужно получить перитонеальную жидкость, для чего проводят лапароскопию. В случае подтверждения диагноза необходимо проводить повторную лапароскопию. В то же время для подсчета абсолютного количества макрофагов в перитонеальной жидкости должен участвовать специалист высокого профессионального уровня.

4. Известен способ диагностики наружного генитального эндометриоза (патент РФ №2265223, 2005 г.) по определению в периферической венозной крови относительного содержания CD45RO+ лимфоцитов и при его значении, равном 31% или менее, диагностируют наружный генитальный эндометриоз.

Недостатком данного способа является возможность его выполнения только в крупных медицинских учреждениях, оборудованных современной лабораторной аппаратурой и наличием высококвалифицированных иммуногистохимиков. Последнее ограничивает использование предложенного способа диагностики наружного генитального эндометриоза.

Основными признаками эндометриоза является пролиферативный рост, обуславливающий эндометриоидные гетеротопии. Нами выявлены значительные изменения в обмене липопротеинов (ЛПВП и ЛПНП), которые определяют процессы пролиферации, поскольку существует метаболическая взаимосвязь между липопротеинами и вазоактивными веществами, осуществляющими рост кровеносных сосудов - основного источника формирования гетеротопии. Следует отметить, что указанные изменения ЛПВП при эндометриозе обнаружены в сыворотке крови, что

послужило основанием считать установленные изменения в обмене ЛПВП, обусловленные данной патологией, и являются специфическими маркерами эндометриоза.

5 Задача заявляемого изобретения: разработка специфического способа, позволяющего с высокой точностью диагностировать наружный генитальный эндометриоз.

Поставленная задача решается следующим образом: определяют в сыворотке крови содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и при его величине равной или выше 0,77 ммоль/л диагностируют наружный генитальный эндометриоз.

Подробное описание способа

10 У пациентки, имеющей в анамнезе болевой синдром и бесплодие, производят взятие 2 мл крови из локтевой вены натошак. Определяют в сыворотке крови содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) иммуноферментным методом с использованием аппаратуры «Сапфир-400» (Япония) тест-наборов фирмы Randox (Германия) согласно протоколу исследования. Если содержание липопротеинов высокой
15 плотности (ЛПВП) равно или выше 0,77 ммоль/л, диагностируют наружный генитальный эндометриоз.

Работоспособность заявляемого способа подтверждена следующими клиническими примерами.

20 Пример 1. Больная Д-ак, 24 лет. История болезни №916/297. Поступила в гинекологическое отделение №1 РНИИАП 21.02.2011 г. Диагноз: Наружный генитальный эндометриоз IV ст. Эндометриоидная киста правого яичника. Эндометриоз левого яичника. Ретроцервикальный эндометриоз, спаечный процесс органов малого таза IV ст. Бесплодие I. 24.02.2011 г. Проведены: лапароскопия, хромогидротубация, сальпингооовариолизис, цистэктомия правого яичника, биопсия левого яичника,
25 вапоризация очагов эндометриоза.

В сыворотке крови пациентки определено содержание ЛПВП наборами фирмы Randox (Германия) на биохимическом анализаторе Сапфир-400 (Япония).

30 Содержание ЛПВП в сыворотке крови составило 0,8 ммоль/л. Согласно нашей методике полученное содержание ЛПВП в сыворотке крови позволяет диагностировать эндометриоз. Гистологическое исследование (№1837-39) подтвердило наличие у пациентки наружного генитального эндометриоза.

35 Пример 2. Больная П-ва, 32 лет. История болезни №324/82. Поступила в гинекологическое отделение №1 РНИИАП 26.01.2011 г. Диагноз: Бесплодие II. Гидатида левой маточной трубы. 27.01.2011 г. Проведены: лапароскопия, хромогидротубация, удаление гидатаиды левой маточной трубы. В сыворотке крови пациентки определено содержание ЛПВП. Содержание ЛПВП в сыворотке крови составило 0,76 ммоль/л. Согласно нашей методике полученный уровень ЛПВП свидетельствовал об отсутствии эндометриоза. Гистологическое исследование (№397) не подтвердило наличие у
40 пациентки наружного генитального эндометриоза.

45 Пример 3. Больная И-ца, 30 лет. История болезни №4725/1562. Поступила в гинекологическое отделение №1 РНИИАП 01.08.2011 г. Диагноз: Наружный генитальный эндометриоз I ст. Бесплодие I. 03.08.2011 г. Проведены: лапароскопия, хромогидротубация, биопсия брюшины, вапоризация очагов эндометриоза, гистероскопия, диагностическое выскабливание стенок полости матки. В сыворотке крови пациентки определено содержание ЛПВП. Содержание ЛПВП в сыворотке крови составило 0,77 ммоль/л. Согласно нашей методике содержание ЛПВП в сыворотке крови свидетельствует о наличии эндометриоза. Гистологическое исследование (№10213) подтвердило наличие у пациентки эндометриоза.

По заявленному способу обследовано 96 пациенток, среди которых у 74 уровень ЛПВП был равным 0,77 ммоль/л (11) и выше (63). При этом у 74 пациенток имело место гистологическое подтверждение эндометриоза, а у 22 - его отсутствие.

Вышеизложенное подтверждает диагностическую ценность заявляемого метода.

5 Таким образом, заявляемый способ более эффективен по сравнению с известными и обладает рядом преимуществ:

1. Метод специфичен. Обладает высокой точностью, малотравматичен. В 100% случаев был диагностирован наружный генитальный эндометриоз.

2. Исключает необходимость многократного проведения исследования.

10 3. Клиническое применение способа позволяет своевременно диагностировать наружный генитальный эндометриоз.

4. Метод клинически эффективен и может быть рекомендован к использованию в гинекологической практике.

15 Формула изобретения

Способ диагностики наружного генитального эндометриоза, включающий исследование сыворотки крови, отличающийся тем, что в сыворотке крови биохимическим методом определяют содержание липопротеинов высокой плотности и при величине 0,77 ммоль/л и выше диагностируют наружный генитальный

20 эндометриоз.

25

30

35

40

45