



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14522 (13) A

(51)6 A 61 B 10/00

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті  
на підставі Постанови Верховної Ради України  
№ 3769 XII від 23.XII. 1993 р.Публікується  
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НОРМАЛЬНОГО ТА ПАТОЛОГІЧНОГО СТАНІВ ЖІНОЧОГО ОРГАНІЗМУ

1

(21) 94013083

(22) 17.01.94

(24) 09.01.97

(46) 25.04.97. Бюл. № 2

(47) 09.01.97

(72) Герасимов Ігор Григорович, Мирович  
Давид Юдович(73) Український державний центр  
діагностики та реабілітації репродуктивної  
функції людини (UA)

(57) 1. Способ диагностики нормального и патологического состояний женского организма, включающий взятие пробы крови, ее клинический и биохимический анализ, диагностику по величине значений показателей, отличающийся тем, что, взятие проб крови осуществляют по меньшей мере дважды в течение менструального цикла при минимальном и максимальном значениях каждого определяемого показателя, учитывают динамику изменения величин показателей и при значениях всех полученных показателей, соответствующих общепринятой физиологической норме и находящихся в динамике, соответствующей нормальному для женского организма физиологическому состоянию, делают вывод о нормальном со-

2

стоянии женщины, а при несоответствии всех значений показателей общепринятой норме и/или отсутствием их нормальной динамики делают вывод о наличии патологии в состоянии женщины.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что для анализа красной крови, определения активности щелочной фосфатазы и концентрации мочевины и крови первую пробу крови берут на 7-13 день менструального цикла, а вторую - за 2-8 дней до его начала, для анализа белой крови - за 9 - 14 дней до начала цикла и в период, включающий 2 дня до начала цикла - 5 дней после его начала, для анализа водно-солевого обмена - на 7-13 день цикла и за 9-14 дней до его начала, для анализа других биохимических показателей крови - за 2 - 8 дней и за 9 - 14 дней до начала менструального цикла.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что при осуществлении биохимических анализов крови для определения концентрации общего билирубина дополнительно анализируют третью и четвертую пробы крови, которые берут на 7-13 день менструального цикла и в период, включающий 2 дня до - 5 дней после начала цикла.

Изобретение относится к области медицины, конкретно к клинической и биохимической лабораторной диагностике.

Менструально-овуляторный цикл (МЦ) имеет большое влияние на состояние и функ-

цию различных систем и органов женского организма. В современной медицинской диагностической практике это влияние не учитывают при обследовании патологического или нормального состояния женского орга-

(19) UA (11) 14522 (13) A

низма, хотя научные исследования проблемы влияния МЦ на женский организм ведутся широко

В настоящее время наиболее полно изучена динамика половых гормонов в период МЦ женщин. (Общий курс физиологии человека и животных. Под ред. проф. А. Д. Ноздрачева, М., Высшая школа, 1991, т. 2, с. 476). В начале цикла под действием неизвестного фактора, а затем под действием гонадотропных гормонов передней доли гипофиза, в первую очередь фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), происходит образование и развитие фолликулов. Секрцию гонадотропинов тормозят дофамин и серотонин гипоталамуса и мелатонин эпифиза, а норадреналин гипоталамуса, ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота стимулируют ее. Биогенные амины, как и гистамин, эндорфины и другие агенты, реализуют свое действие через гипоталамический гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ) (Бабицев В. Н. Нейрогормональная регуляция овариального цикла. М., Медицина, 1984, с. 239).

Помимо этого, регуляция секреции гонадотропинов осуществляется стероидными гормонами яичников (Фанченко Н. Д., Анашкина Н. А. Современные аспекты репродуктивной эндокринологии. М., 1983, с. 27-36). Ведущая роль в этой регуляции принадлежит эстрадиолу, который, в частности, снижает чувствительность гипофиза к действию ГРГ (Keye W. R., Laffe R. B. - J. clin. Endocr., 1974, V. 38, p.805).

В развивающемся фолликуле из эндогенного холестерина образуются половые стероидные гормоны: андрогены и эстрогены. Эстрогены синтезируются под действием ФСГ и секретируются под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ). В свою очередь, эстрогены, стимулируя выход в кровяное русло ГРГ, вызывают секрецию ЛГ и ФСГ.

Среди фолликулов выделяется один - доминантный - больший по размеру. Остальные подвергаются атрезии. В процессе созревания доминантного фолликула содержание в крови эстрадиола возрастает, а ФСГ - уменьшается. Одновременно ЛГ стимулирует в фолликуле синтез прогестерона, уровень которого в крови начинает повышаться, приводя при одностороннем действии с ЛГ к увеличению содержания простагландинов в фолликуле. (LeMaître M. J., Leidner R., Marzán J M. "Prostaglandins". 1975, V. 9, p. 221). Затем концентрация в крови эстрадиола начинает уменьшаться, ФСГ увеличиваться, что, наряду с продолжающимся ростом содержания прогестерона, на пике концент-

рации ФСГ и ЛГ вызывает овуляцию - разрыв фолликула, который сопровождается выходом яйцеклетки. Разрыв провоцируется накоплением в фолликуле простагландинов при деятельном участии биогенных аминов (В. Ф. Нагорная. Овуляция и протеолитические ферменты. - Акуш. и гин., 1990, № 4, с. 13-17). Период от начала образования фолликулов до овуляции называют "фолликулиновой фазой" (ФФ) МЦ.

После овуляции происходит незначительное увеличение уровня эстрогенов и повышение содержания прогестерона в крови за счет стимуляции их секреции из желтого тела, образовавшегося на месте разорвавшегося фолликула; активируют выделение прогестерона ЛГ и лютеотропный гормон (ЛТГ). Прогестерон угнетает выделение ГРГ, что приводит к снижению выделения ФСГ, ЛГ и ЛТГ и, тем самым, а также непосредственно (Karsch F. I., Sutton G. P. "Endocrinology", 1976, V. 98, p.553) тормозит образование новых фолликулов; при этом уровень прогестерона регулируется простагландинами, вырабатываемыми желтым телом (Salta B., Ichihara K., et al. J. "Steroid. Biochem", 1976, V. 7, p.295).

В дальнейшем, после прекращения функции желтого тела, уровень эстрадиола и прогестерона в крови уменьшается, создавая предпосылки для увеличения синтеза и секреции гонадотропинов, то есть для нового цикла. Период от овуляции до начала месячного кровотечения называют "лютеиновой фазой" (ЛФ).

Аналогично рассмотренной динамике половых гормонов в период МЦ женщин происходит изменение содержания рассматриваемых гормонов в моче (Гинекологическая эндокринология. Под ред. Жмакина К. Н. М., Медицина, 1980, с. 528), хотя имеют место различия в положении некоторых экстремумов. Обнаружена, связанная с МЦ, динамика накопления в крови и выведения с мочой и неполовых гормонов. Описана (Лишшак К., Эндреци Э. Нейроэндокринная регуляция адаптационной деятельности. Будапешт, Изд. во академии наук, 1967, с. 220) стимуляция секреции корой надпочечников кортизона и гидрокортизона под действием эстрогенов, ускорение последними удаления кортикостероидов из кровотока с максимумом содержания гормонов в моче в ЛФ.

Помимо эндокринной, гормонально-зависимые изменения, связанные с МЦ, происходят и в других системах и органах женского организма. Базальная температура в ФФ ниже, чем в ЛФ, и повышается в переходный период. За время МЦ происходят изменения в системе кровообращения,

в частности, в сосудах слизистой оболочки матки, что в конце ЛФ приводит к уменьшению тонуса сосудов (Аскарлов А. Ф., Покало В. Н. Сб. Адаптация человека к воздействию производственных факторов. Уфа, 1983, с. 36-38) замедлению кровотока, застою крови в сосудах и повышению давления внутри них, в результате чего происходит разрыв их стенок и кровотечение. В течение МЦ происходит изменение уретрального давления (I. M. Van Geelen, M. D. W. H. Doesburg, C. M. G. Thomas, Ph. D. Chester B. Martin, Jr., M. D. "American Journal of Obstetrics and gynecology," 1981, (October 15) V. 141, №4), что, по-видимому, и вызывает увеличение диуреза во время месячного кровотечения. В этот период замедляет свою работу свертывающая система крови и ослабляется иммунная система организма женщин.

Установлено (Сольский Я. П., Михедко В. П., Фердман Т. Д., Борин А. А. Гинекологическая эндокринология. Киев, Здоров'я, 1976, с. 240; В. Э. Лийвранд, Х. И. Яляисте. Некоторые показатели свертывающей системы крови в течение МЦ. - Уч. Записки Тартус. гос. ун-та., 1973, вып. 303, с. 222-225), что после овуляции начинается уменьшение содержания фибриногена, протромбина и количества тромбоцитов, причем минимум этих показателей приходится на начало ФФ.

Такая динамика и обуславливает увеличение продолжительности свертываемости крови перед и во время месячных кровотечений и собственно месячные кровотечения.

В иммунной системе в течение МЦ наблюдаются свои закономерности (Митрофанов Н. А., Головистиков И. Н., Роткина И. Е. Изучение показателей иммунитета в течение нормального МЦ. "Акуш. и гин.", 1984, № 8, с. 58-59; Старцева Н. В., Шилов Ю. И., Кеворков Н. Н., Ищенко Г. Т. Изменение Т- и В-лимфоцитарных систем в течение МЦ. "Акуш. и гин.", 1980, № 9, с. 18-19). В конце ФФ начинает уменьшаться количество лимфоцитов за счет уменьшения числа Т- и В-лимфоцитов. Одновременно функциональная активность Т-лимфоцитов также падает при незначительном увеличении активности В-лимфоцитов (Старцева Н. В., Шилов Ю. И., Кеворков Н. Н., Ищенко Г. Т. Изменение Т- и В-лимфоцитарных систем в течение МЦ. "Акуш. и гин.", 1980, № 9 с. 18-19). Только в конце ЛФ эти показатели стабилизируются и их изменение приобретает обратную тенденцию: максимум достигается в ФФ. Иммунная активность лимфоцитов в динамике МЦ коррелирует с уровнем эстрогенов, а именно эстрадиола (S. S. George, N. Mazen, Ranizy I. "Egypt. Med. Assoc.", 1988, V. 71, № 5 - 8, с. 371-388), причем чем выше уровень

последнего, тем ниже содержание Т-киллеров относительно Т-супрессоров (Ressel M., Kohler G., Straube W. "Zbl. Gynakol", 1988, 110, с. 619-622). Имеются также данные (Дубоссарская З. М., Волобуев А. И., Коханский И. Н. Взаимосвязь иммунного, гормонального гомеостаза и системы гомеостаза при нормальном МЦ ("Акуш. и гин.", 1987, № 7, с. 63-65; Usala S. J., Usala F. O., Hachiski R. et al. J. "Reprod. Med.", 1989, V. 34, № 4, p. 292-294), свидетельствующие об уменьшении содержания некоторых фракций иммуноглобулинов в начале ФФ по сравнению с ее концом, и движения в этом направлении прослеживается уже в ЛФ. Описанные изменения в иммунной системе контролируются различными, в том числе половыми гормонами (Дубоссарская З. М., Волобуев А. И., Коханский И. Н. Взаимосвязь иммунного, гормонального гомеостаза и системы гомеостаза при нормальном МЦ. - "Акуш. и гин.", 1987, № 7, с. 63-65), а на стадии ослабления иммунитета могут способствовать наблюдаемому повышению заболеваемости женщин (Антонова Л. В., Батурина Н. Ф. "Акуш. и гин.". 1981, № 12, с. 39-41).

Несмотря на сложившиеся представления о динамике лимфоцитов в течение МЦ, сведения об изменении общего количества лейкоцитов, гранулоцитов, характеристик красной крови противоречивы (см. Гинекологическая эндокринология (Под ред. Жмакина К. Н. М., Медицина, 1980, с. 528; Сольский Я. П., Михедко В. П., Фердман Т. Д., Борин А. А. Гинекологическая эндокринология. Киев, Здоров'я, 1976, с. 240; Рябов С. И., Талантова И. В. Особенности кроветворения у здоровых людей различного пола. - Пробл. гематол., 1963, с. 26-29; Рябов С. И. Половые железы и кровь. Изд-во "Медицина", Лен. отд., 1971, с. 160).

Противоречивость имеющихся фактов, помимо прочего, связана с биоритмами образования, созревания, старения и умирания форменных элементов крови (Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу. М., Мир, 1991, с. 248). Характерно, что эта ритмичность слабо зависит от МЦ и, естественно, не совпадает по фазе у исследуемых. Тем не менее, предприняты попытки объяснить месячные изменения обсуждаемых показателей на гормональном уровне. Так стимуляция эстрогенами лейкопоэза (в основном, за счет резкого увеличения относительного содержания нейтрофилов) и угнетения ими же эритропоэза происходит при одновременном уменьшении концентрации гемоглобина (Рябов С. И. Половые железы и кровь. Изд-во "Медицина", Лен. отд., 1971, с. 160).

Биохимические показатели, их динамика в зависимости от МЦ изучена недостаточно. Имеются противоречивые сведения (Гинекологическая эндокринология. Под ред. Жмакина К. М., Медицина, 1980, с. 528; Сольский Я. П., Михедко В. П., Фердман Т. Д., Борин А. А. Гинекологическая эндокринология. Киев, Здоров'я, 1976, с. 240) о результатах исследования изменения содержания общего белка и его фракций, а также сахара, в процессе МЦ. То же указывается и в отношении солевого обмена (В. Б. Левинсон. Некоторые показатели минерального обмена при нормальном МЦ. "Акуш. и гин.", 1967, № 1, с. 42-44; Naiko Takano and Takako Kaneda. Renal contribution to acid-base regulation during the menstrual cycle. - "American Journal of Physiology.- F.", 1983, V. 244, № 3, p. 320-324), хотя увеличение концентрации кальция в крови связывается с увеличением уровня ФСГ (Nordin B. R., Morris H. A., Need A. G. et al. - Am. J. Obstet Gynecol", 1990, V. 163, № 1, p. 140-145). Обнаруженное более высокое содержание цинка в ФФ по сравнению с ЛФ объясняется его участием в развитии желтого тела (Л. В. Гребенчук, С. Н. Ахинько. Содержание некоторых микроэлементов и ферментов в крови и тканях половых органов у здоровых женщин в зависимости от фазы МЦ. - "Акуш. и гин.", 1975, № 5, с. 69-71). Такую же динамику концентрации алюминия и титана наблюдали те же авторы. Уровень меди достигает максимума к концу ФФ, снижаясь постепенно в ЛФ (Сольский Я. П., Михедко В. П., Фердман Т. Д., Борин А. А. Гинекологическая эндокринология. Киев, Здоров'я, 1976, с. 240; Л. В. Гребенчук, С. Н. Ахинько. Содержание некоторых микроэлементов и ферментов в крови и тканях половых органов у здоровых женщин в зависимости от фазы МЦ. - "Акуш. и гин.", 1975, № 5, с. 69-71), причем с уменьшением ее концентрации коррелирует падение ферментативной активности церулоплазмينا (Л. В. Гребенчук, С. Н. Ахинько. Содержание некоторых микроэлементов и ферментов в крови и тканях половых органов у здоровых женщин в зависимости от фазы МЦ. - "Акуш. и гин.", 1975, № 5, с. 69-71). Последний результат косвенно подтверждается данными (Бабаянц А. Р., Аншина М. Б., Унмут С. А., Рижинашвили С. И. Перекисное окисление липидов сыворотки крови в различные фазы нормального МЦ - "Акуш. и гин.", 1985, № 7, с. 45-47), согласно которым активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) наблюдается в ФФ, а активатором ПОЛ может служить медьсодержащий белок.

Активность ферментов в системе крови также изменяется в течение МЦ. Прослежи-

вается тенденция к снижению фосфатазной активности к концу ЛФ с максимумом в конце ФФ и минимумом в дни, близкие или совпадающие с началом ФФ (аналогично изменению активности щелочной фосфатазы (Nordin B. R., Morris H. A., Need A. et al. - "Am. J. Obstet Gynecol", 1990, V. 163, № 1, p. 140-145). Наблюдаемую динамику связывают с изменением уровня эстрогенов и ФСГ. Активность протеолитических ферментов в ЛФ, напротив, возрастает (В. Ф. Нагорная. Овуляция и протеолитические ферменты. - "Акуш. и гин.", 1990, № 4, с. 13-17; Espey I. I. - Biol. Reprod., 1974, V. 10, p. 216), что объясняют их участием в регрессии желтого тела. Наиболее низкая активность сукцинатдегидрогеназы и глицерофосфатдегидрогеназы отмечена в первую половину ЛФ, после чего она увеличивается, становясь предельно высокой к концу ЛФ, в то время как активность лактатдегидрогеназы и миелопероксидазы медленно нарастает с начала ФФ до конца ЛФ (Завиенко А. И., Ляшенко Г. Н., Малай Р. Ф. Ферментативная активность лейкоцитов при нормальном МЦ. - "Акуш. и гин.", 1981, № 4, с. 52-53). Такой характер изменения ферментативной активности интерпретирован с точки зрения энергетики в связи с образованием яйцеклетки. Наблюдается также падение каталазы и слабое - угольной ангидразы (симбатно изменению содержания цинка) в ЛФ по сравнению с ФФ.

Распад нуклеиновых кислот (ДНК яйцеклетки) приводит к образованию избыточного CO<sub>2</sub>, ряда кислых продуктов и "первичной" гипоксии, с которой организм справляется выбросом в кровь дополнительного количества эритроцитов и интенсификацией деятельности гемоглобина по доставке кислорода в ткани и органы, что проявляется в существенном, относительно гемоглобина, увеличении концентрации неконъюгированного билирубина и железа в середине ЛФ. Вместе с тем кислоты (молочная, мочевая и др.) продолжают накапливаться в крови, в свою очередь активируя распад нуклеиновых кислот в клетках (Хитров Н. К., Науков В. С. Адаптация сердца к гипоксии, М., Медицина, 1991, с. 240). Наступает метаболический ацидоз, который вызывает "вторичную", более мощную гипоксию, результатом которой являются наблюдаемое кровотечение и усиление диуреза в конце ЛФ - начале ФФ.

Гормональнозависимые изменения активности и концентрации ферментов направлены на ликвидацию последствий ацидоза, в частности на поддержания необходимого уровня макроэргов (креатинфос-

фокиназа, лактатдегидрогеназа,  $\alpha$ -амилаза, соотношения лактат/пируват (щелочная фосфатаза) и др. При этом закономерно изменяется концентрация анаболических и катаболических (мочевина). Обусловленное ацидозом усиление диуреза приводит к относительному увеличению концентрации электролитов. Дальнейшие изменения, наступающие в начале и середине ФФ, при продолжающейся компенсации последствий ацидоза вызваны "вторичной" гипоксией, отягченной кровопотерей. Происходит выброс эритроцитов в кровяное русло, сопровождающийся ростом показателя гематокрита, увеличением концентрации гемоглобина, железа и билирубина. Повышение содержания эритроцитов, по-видимому, вызывает активацию тромбоцитарной системы, выражающуюся в увеличении количества и объема тромбоцитов, т.е. в конце ФФ происходит возрастание свертывающей активности крови. Одновременно растет число лейкоцитов, что может быть связано с возникшими потребностями организма в различных гидролазах (LeMaire M. J., Leidner R., Marsh J. M. - "Prostaglandins", 1975, V. 9, p. 221).

Таким образом, одновременно с образованием нового фолликула происходят закономерные изменения, вызванные утилизацией старого, которые играют также важную роль в нормальном протекании МЦ.

Как видно, в регуляции механизмов МЦ женщины участвуют различные органы и системы женского организма. При этом немаловажным оказывается учет динамики многих показателей: клинических, биохимических и др.

Известен способ диагностики нормального и патологического состояний организма (Руководство по клинической лабораторной диагностике. Под ред. В. В. Меньшикова. М., Медицина, 1982, с. 14, - прототип), включающий взятие пробы крови пациента и ее клинический и биохимический анализ, причем взятие пробы крови осуществляют одномоментно, а о наличии или отсутствии патологии в состоянии обследуемого судят по величине полученных в результате анализа показателей. Если их величина соответствует общепринятым нормам физиологического состояния (Хмельевский Ю. В., Усатенко О. К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Киев, Здоров'я, 1984, с. 4-113), то констатируют факт отсутствия патологии и наоборот.

Недостатком известного способа является низкая точность диагноза из-за отсутствия учета при диагностике состояния

женского организма влияния менструального цикла на величину гематологических и биохимических показателей и динамики изменений показателей за период менструального цикла, что может привести к ошибкам в диагностике.

В основу изобретения поставлена задача создать такой способ диагностики нормального и патологического состояний женского организма, в котором учитывались бы цикличность изменений гематологических и биохимических показателей крови в зависимости от менструального цикла, а также динамика этих изменений, и за счет этого повысить точность диагноза.

Поставленная задача достигается тем, что в известном способе диагностики нормального и патологического состояний женского организма, включающем взятие пробы крови, ее клинический и биохимический анализ, диагностику по величине показателей, взятие проб крови осуществляют по меньшей мере дважды в течение менструального цикла при минимальном и максимальном значениях каждого определяемого показателя, учитывают динамику изменения величин показателей и при значениях всех полученных показателей, соответствующих индивидуальной физиологической норме и находящихся в динамике соответствующей нормальной для женского организма физиологическому состоянию, делают вывод о нормальном состоянии женского организма, а при несоответствии всех значений показателей общепринятой норме и/или отсутствии их нормальной динамики делают вывод о наличии патологии в состоянии женщины.

Другим отличием заявляемого способа является то, что для анализа красной крови, определения активности щелочной фосфатазы и концентрации мочевины в крови первую пробу крови берут на 7-13 день менструального цикла, а вторую - за 2 - 8 дней до его начала, для анализа белой крови - за 9 - 14 дней до начала цикла и в период, включающий 2 дня до начала цикла - 5 дней после его начала, для анализа водно-солевого обмена - на 7 - 13 день цикла и за 9 - 14 дней до его начала, для анализа других биохимических показателей крови - за 2 - 8 дней и за 9 - 14 дней до начала менструального цикла.

Еще одним отличием заявляемого способа является то, что при осуществлении биохимических анализов крови для определения концентрации общего билирубина дополнительно берут третью пробу на 7 - 13 день после начала менструального цикла.

Причина повышения точности диагностики по заявляемому способу - это учет а

нем циклических изменений в женском организме и динамики изменений показателей крови за период менструального цикла. Одномоментный забор крови и ее анализ в день, когда, например, значение показателя достигает экстремального значения, может привести к ошибке в диагнозе. Если не учитывается динамика показателей за период менструального цикла, то также возможны ошибки в диагнозе состояния, связанные с отличием индивидуальной нормы от средне-статистической, поэтому вывод о нормальности показателей делают на основании относительных их значений у каждого обследуемого индивидуально.

Для доказательства наличия изменений и динамики показателей крови в период менструального цикла были обследованы 12 здоровых женщин (доноров).

Путем предварительного опроса установлено, что продолжительность менструального цикла у опрошенных женщин составляла 25, 26, 29 дней. В таблицу 1 занесены показатели для женщин с менструальным циклом 25 дней (графа 1), 26 дней (графа 2), 29 дней (графа 3). В качестве определяемых показателей выбраны содержание эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитов, концентрация мочевины, общего билирубина, ионов калия, натрия, общего кальция, гемоглобина, церулоплазмينا, активность креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы,  $\alpha$ -амилазы, аланинаминотрансферазы, показатель гематокрита.

Анализ проводили в биохимической лаборатории Донецкого диагностического центра. Измерения осуществляли с использованием коммерческих наборов на аппаратах "JT" и "VCS" фирмы Coultronics (Франция) при определении показателей содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, лимфоцитов, "Progress Reus" фирмы Kope (Финляндия) - концентрации мочевины, билирубина, креатинфосфокиназы, общего кальция, "Microlite" фирмы Kope - содержания ионов калия и натрия. Содержание церулоплазмينا и  $\alpha$ -амилазы определяли по известным методикам (Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск, 1982, с. 366).

Опытным путем установлено, что минимальные и максимальные значения показателей крови у обследуемых женщин наблюдаются:

а) максимальное значение:

- на 7-13 день менструального цикла для концентрации общего билирубина, активности щелочной фосфатазы;

- за 2-8 дней до начала менструального цикла для содержания эритроцитов, концентрации мочевины, концентрации гемоглобина, показателя гематокрита, концентрации церулоплазмينا, активности креатинфосфокиназы, общего билирубина (второй максимум);

- за 9-14 дней до начала цикла для концентрации ионов калия, натрия, общего кальция, активностей  $\alpha$ -амилазы и аланинаминотрансферазы;

- в период включающий 2 дня до начала цикла - 5 дней после его начала для содержания лейкоцитов и лимфоцитов;

б) минимальное значение:

- на 7-13 день менструального цикла для содержания эритроцитов, концентрации мочевины, ионов калия, натрия, общего кальция, гемоглобина, показателя гематокрита;

- за 2-8 дней до начала менструального цикла для активностей щелочной фосфатазы,  $\alpha$ -амилазы, аланинаминотрансферазы;

- за 9-14 дней до начала цикла для содержания лейкоцитов, лимфоцитов, концентраций билирубина, церулоплазмينا, активности креатинфосфокиназы;

- в период, включающий 2 дня до начала цикла - 5 дней после его начала, для концентрации общего билирубина (второй минимум).

По такой схеме и осуществляли забор проб с учетом менструального цикла обследуемых женщин и анализ крови. Взятие проб крови осуществляли из локтевой вены в определенные по схеме для каждого показателя дни в утренние часы натощак. Условия хранения проб крови, их транспортировки и методики анализа соответствует общепринятым (Руководство по клинической лабораторной диагностике. Под ред. В. В. Меньшикова. М. Медицина, 1982, с. 14). Полученные результаты занесены в табл. 1. Как видно из таблицы, все показатели соответствуют общепринятой физиологической норме. Кроме того, наблюдается динамика роста показателей в определенные дни менструального цикла для здоровых женщин. Так, содержание эритроцитов, концентрация мочевины, активность щелочной фосфатазы выше в период за 7-13 после начала менструального цикла, чем в период за 2-8 дней до начала менструального цикла и т.п. Значения показателей ниже или выше общепринятой нормы, обратная динамика по сравнению с приведенной в табл. 1, как и ее отсутствие, свидетельствуют о наличии патологии. Это иллюстрируется ниже следующими примерами.

**П р и м е р 1.** Пациентка А., 32 лет, менструальный цикл 25 дней, обследована в Республиканском центре диагностики и реабилитации репродуктивной функции женщин (Центр) по способу прототипу и по

заявляемому способу (табл. 2). Согласно результатам анализов, проведенных при одновременном заборе крови за 8 дней до начала цикла по прототипу, 2 полученных показателя: содержание лейкоцитов и концентрация мочевины превышают их значения для общепринятой физиологической нормы и свидетельствуют о наличии патологии в состоянии пациентки. Однако результаты обследования по заявляемому способу опровергают эти выводы, так как полученные значения показателей соответствуют общепринятой физиологической норме (на верхней границе) и находятся в необходимой динамике. После дополнительных обследований (повторные анализы крови на содержание лейкоцитов, концентрацию мочевины, СОЭ, общий анализ мочи по Ардис-Каковскому, пробу Реберга, УЗИ почек) был сделан вывод: пациентка здорова.

**П р и м е р 2.** Пациентка С., 27 лет, менструальный цикл 27 дней, обследована в Центре по прототипу и заявляемому способу (табл. 2). Согласно результатам анализов, сделанных одновременно в день поступления в Центр для обследования (за 1 день до начала менструального цикла) значения полученных показателей соответствуют общепринятой физиологической норме и находятся на нижней ее границе. После обследования пациентки по заявляемому способу (табл. 2) установлено, что значение содержания эритроцитов и концентрации гемоглобина на 9-й день до начала менструального цикла ниже нормы и равно  $3,2 \cdot 10^6$  мм<sup>3</sup> и 11,02%, а за 7 дней до начала менструального цикла - близко к нижней границе

нормы ( $3,7 \cdot 10^6$  мм<sup>3</sup>, 11,5%) что могло свидетельствовать о патологии в состоянии женщины.

Пациентке С. было проведено дополнительное обследование (определено содержание железа в сыворотке крови и др.) Поставлен диагноз: железодефицитная анемия. Пациентке рекомендована консультация врача - гематолога.

**П р и м е р 3.** Пациентка К., 38 лет, менструальный цикл 28 дней, обследована в Центре согласно методике по способу - прототипу и по заявляемому способу (табл. 2). Величина всех полученных показателей соответствует общепринятой физиологической норме. Однако, динамика показателей содержания билирубина не соответствует динамике в нормальном физиологическом состоянии (сравните с динамикой роста показателей содержания билирубина у здоровых женщин в табл. 1). Пациентке К. проведены дополнительные обследования (анализ желчи и желудочного сока, УЗИ желчного пузыря и печени, холецистография) На основе проведенных исследований поставлен диагноз: холецистит. Пациентке К. рекомендовано лечение в гастроэнтерологическом отделении.

**П р и м е р 4.** Пациентка Н., 29 лет, менструальный цикл 29 дней, обследована в Центре по методике способа-прототипа и по заявляемому способу (см. табл. 2).

При одномоментном анализе крови пациентки Н. обнаружено несоответствие норме показателя активность-амилазы равно 34 г/л·ч (норма равна 16-32 г/л·ч). Поскольку значение показателя по заявляемому способу соответствует общепринятой физиологической норме и находится на верхней ее границе в динамике, соответствующей нормальному физиологическому состоянию, сделан вывод об отсутствии патологии в состоянии пациентки Н.

Таблица 1

Показатели крови в динамике месячного цикла у здоровых женщин

№	День менструального цикла в момент забора крови	Эритроциты, $10^6/\text{мм}^3$	Гемоглобин, г%	Гематокрит, %	Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мочевина, ммоль/л	Лейкоциты, $10^3/\text{мм}^3$	Лимфоциты, %	Калий-ион, ммоль/л	Натрий-ион, г%	Общий кальций, ммоль/л	Церулоплазмин, ммоль/л	Креатинфосфокиназа, МЕ/л	$\alpha$ -амилаза, г/л·ч	Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	Общий билирубин, ммоль/л
1	7й день цикла	4,6	13,7	40,8	100	3,4			3,8	139	2,29					13,3
	6 дн. до нач.	4,8	14,4	43,4	80	4,1						1,90	61	18	22	11,8
	9 дн. до нач.						5,9	35,0	4,3	143	2,35	1,80	41	25	28	6,1
	2й день цикла						6,8	39,0								6,1
2	7й день цикла	4,3	13,1	41,5	125	5,0			4,4	144	2,39					13,8
	3 дн. до нач.	4,4	12,2	39,8	98	3,9						1,90	80	16	24	12,4
	9 дн. до нач.						6,6	34,0	4,9	149	2,52	1,70	60	25	28	7,6
	1й день цикла						7,6	39,0								6,3

15

14522

16



Продолжение табл. 1

№	День менструального цикла в момент забора крови	Эритроциты, $10^6/\text{мм}^3$	Гемоглобин, г%	Гематокрит, %	Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мочевина, ммоль/л	Лейкоциты, $10^3/\text{мм}^3$	Лимфоциты, %	Калий-ион, ммоль/л	Натрий-ион, г%	Общий кальций, ммоль/л	Церулоплазмин, ммоль/л	Креатинин-фосфокиназа, МЕ/л	$\alpha$ -амилаза, г/л·ч	Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	Общий билирубин, ммоль/л
3	8й день цикла	3,9	12,1	36,2	97	6,0			4,3	138	2,42					13,7
	4 дн. до нач.	4,2	13,1	39,7	87	6,2						1,80	57	21	10	13,7
	9 дн. до нач.						7,0	28,0	5,1	150	2,66	1,70	24	25	32	8,0
	3й день цикла						7,9	29,0								7,5
Норма		3,9-5,7	12,0-16,0	36,0-48,0	80-270	2,8-8,3	3,6-9,0	18,0-37,0	3,5-5,4	134-155	2,20-2,60	1,67-1,97	15-110	16-32	0-40	6,1-20,5

17

14522

18

Примечание: Величину показателей в норме см. в кн.: Хмелевский Ю. В., Усатенко О. К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Киев. Здоров'я, 1984, с. 4-113.

Примеры осуществления заявляемого способа

Таблица 2

№	День менструального цикла в момент забора крови	Эритроциты, $10^6/\text{мм}^3$	Гемоглобин, г%	Гематокрит, %	Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мочевина, ммоль/л	Лейкоциты, $10^3/\text{мм}^3$	Лимфоциты, %	Калий-ион, ммоль/л	Натрий-ион, г%	Общий кальций, ммоль/л	Церулоплазмин, ммоль/л	Креатинфосфокиназа, МЕ/л	$\alpha$ -амилаза, г/л·ч	Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	Общий билирубин, ммоль/л	Способ обследования
1	8 дн. до нач. цикла	5,0	13,0	40,2	94	12,5	11,0	22,0	5,2	134	2,29	1,95	100	18	26	13,8	прототип
	7й день цикла	4,6	12,5	40,7	100	3,4			3,8	138	2,20					13,3	заявляемый способ
	2 дн. до нач. цикла	4,8	12,8	44,0	80	4,1						1,90	99	17	22	11,8	
	9 дн. до нач. цикла						5,9	23,0	4,3	145	2,30	1,80	80	24	28	6,4	
	2й день цикла						6,8	24,0								6,1	
2	8 дн. до нач. цикла	3,9	12,0	36,0	88	6,3	7,0	31,0	5,0	144	2,52	1,70	89	16	29	8,1	прототип
	9й день цикла	3,2	11,0	36,5	107	6,2			4,5	140	2,40					13,6	заявляемый способ

Продолжение табл. 2

№	День менструального цикла в момент забора крови	Эритроциты, $10^6/\text{мм}^3$	Гемоглобин, г%	Гематокрит, %	Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мочевина, ммоль/л	Лейкоциты, $10^3/\text{мм}^3$	Лимфоциты, %	Калий-ион, ммоль/л	Натрий-ион, г%	Общий кальций, ммоль/л	Церулоплазмин, ммоль/л	Креатинфосфокиназа, МЕ/л	$\alpha$ -амилаза, г/л-ч	Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	Общий билирубин, ммоль/л	Способ обследования
2	7 дн. до нач.	3,7	11,5	36,7	86	6,4						1,85	87	16	22	13,2	заявляемый
	4й день цикла						7,1	32,0	5,4	152	2,59	1,70	81	25	31	7,9	способ
	9 дн. до нач.						7,9	34,0								7,2	прототип
	11й день цикла	4,9	12,3	42,3	120	5,3	9,0	34,0	3,5	150	2,66	1,70	69	21	10	19,5	
3	9й день цикла	4,1	12,1	41,8	123	5,8			3,9	145	2,41					12,1	заявляемый
	5 дн. до нач.	4,3	12,8	43,5	92	6,3						1,80	70	20	12	19,3	способ
	9 дн. до нач.						5,7	34,0	4,8	152	2,71	1,70	65	26	33	8,5	
	1й день цикла						6,5	39,0									

21

14522

22

Продолжение табл. 2

№	День менст- руаль- ного цикла в мо- мент забора крови	Эритро- циты, $10^6/\text{мм}^3$	Ге- мог- лобин, г%	Гема- ток- рит, %	Ще- лоч- ная фос- фота- за, МЕ/л	Моче- вина, ммоль/ л	Лейко- циты, $10^3/\text{мм}^3$	Лим- фоци- ты, %	Калий- ион, ммоль/л	Нат- рий- ион, г%	Общий кальций, ммоль/л	Церулоп- лазмин, ммоль/л	Креатин- фосфо- киназа, МЕ/л	$\alpha$ -ами- лаза, г/л·ч	Алани- намит- рансфе- раза, МЕ/л	Общий билиру- бин, ммоль/л	Спо- соб об- сле- дова- ния
4	13 дн. до нач.	4,3	13,4	39,0	93	5,8	6,9	28,0	4,2	149	2,45	1,95	58	34	30	14,8	про- тотип
	8й день цикла	3,9	12,9	37,5	97	6,0			4,3	145	2,31					13,7	заяв- ляе- мый
	4 дн. до нач.	4,2	13,5	40,1	87	6,2						1,90	57	19	18	13,3	спо- соб
	10 дн. до нач.						7,0	29,0	5,1	158	2,53	1,95	25	28	31	8,0	
	3й день цикла						7,9	31,0								7,5	

23

14522

24

14522

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор А. Обручар
Замовлення 4135	Тираж	Підписна
Державне патентне відомство України, 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8		
Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101		

