

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20847**

(13) **С1**

(46) **2017.02.28**

(51) МПК

**G 01N 33/50** (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ  
У ЖЕНЩИНЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

(21) Номер заявки: а 20131155

(22) 2013.10.07

(43) 2015.06.30

(71) Заявители: Ганчар Елена Петровна;  
Кажина Мария Владимировна; Нау-  
мов Александр Васильевич; Смир-  
нов Виталий Юрьевич (ВУ)

(72) Авторы: Ганчар Елена Петровна;  
Кажина Мария Владимировна; Нау-  
мов Александр Васильевич; Смир-  
нов Виталий Юрьевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Ганчар Елена Пет-  
ровна; Кажина Мария Владимировна;  
Наумов Александр Васильевич; Смир-  
нов Виталий Юрьевич (ВУ)

(56) SU 1685393 A1, 1991.

RU 2063631 C1, 1996.

MD 3202 F1, 2006.

UA 10753 U, 2005.

ДОЛБИНА А.Ю. и др. Бюллетень  
ВСНЦ СО РАМН. - 2005. - № 5. -  
С. 19-22.

МИХАЛЕВИЧ С.И. и др. Медицин-  
ские новости. - 2011. - № 6. - С. 19-22.

(57)

Способ оценки риска эндокринного бесплодия у женщины с метаболическим синдромом, заключающийся в том, что в плазме крови определяют концентрации цистеина, липопротеидов низкой плотности, треонина, липопротеидов высокой плотности, магния, гистидина, аспартата, орнитина, триглицеридов, лизина, валина и фосфоэтаноламина, определяют отношение окружности талии к окружности бедер, рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = -0,0044 \times Cys + 0,82 \times \text{ЛПНП} + 0,011 \times Thr + 1,5 \times \text{ЛПВП} - 5,0 \times Mg - 0,043 \times His + 0,036 \times Asp - 0,038 \times Orn + 0,86 \times TG + 0,024 \times Lys - 0,015 \times Val - 0,072 \times PEA - 4,0 \times \text{ОТ/ОБ},$$

где Cys - концентрация цистеина, нмоль/л,

ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности, ммоль/л,

Thr - концентрация треонина, нмоль/л,

ЛПВП - концентрация липопротеидов высокой плотности, ммоль/л,

Mg - концентрация магния, ммоль/л,

His - концентрация гистидина, нмоль/л,

Asp - концентрация аспартата, нмоль/л,

Orn - концентрация орнитина, нмоль/л,

TG - концентрация триглицеридов, ммоль/л,

Lys - концентрация лизина, нмоль/л,

Val - концентрация валина, нмоль/л,

PEA - концентрация фосфоэтаноламина, нмоль/л,

ОТ/ОБ - отношение окружности талии к окружности бедер,

и при значении F менее -5,5 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном -5,5 или более, - низкий.

**ВУ 20847 С1 2017.02.28**

Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и может использоваться для прогнозирования эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом.

Метаболический синдром - состояние, которое характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, нарушениями углеводного, липидного, пуринового обмена и развитием артериальной гипертензии. В мире 30-60 % женщин репродуктивного возраста имеют избыточную массу тела, а 25-27 % страдают ожирением. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году ожирением будут страдать 50 % женщин [1, 2]. Частота бесплодия у женщин с метаболическим синдромом составляет 33,6 % [2]. Специфических прогностических признаков, определяющих развитие бесплодия при метаболическом синдроме, не существует.

Определение вероятного результата заболевания необходимо для выработки индивидуальной тактики ведения пациенток с метаболическим синдромом (интенсивность и продолжительность терапии), а также для правильной организации лечебно-диагностического процесса.

Для определения фертильности женщин используют различные методы, каждый из которых имеет определенные недостатки. Традиционно комплексное обследование женщины, страдающей бесплодием, многогранно и сложно, включает в себя гормональное исследование по тестам функциональной диагностики, определение гормонов и их метаболитов в крови и моче, функциональные пробы, эндоскопическое и ультразвуковое исследование.

Известен способ диагностики бесплодия у женщин путем проведения микроскопического анализа клеток эндометрия из аспирата полости матки или из отпечатка соскоба в периовулярный период. Аспират или отпечаток соскоба окрашивают 2 % раствором катионного красителя, в качестве которого выбирают бирюзовый прямой светопрочный, его связывание оценивают спектрофотометрически и при значениях оптической плотности 1-1,5 опт. ед. судят о nidации оплодотворенной яйцеклетки, а при значениях 2-2,5 опт. ед. диагностируют первичное бесплодие [3].

Недостатком данного способа является трудоемкость, связанная с окрашиванием материала, кроме того, для исследования необходимо специальное спектрофотометрическое оборудование.

Существует способ диагностики бесплодия, при котором определяют содержание прогестерона в плазме крови на 20-24-й день менструального цикла и по сравнению полученного значения с уровнем нормы определяют содержание прогестерона в плазме крови на 7-й день менструального цикла. Сравнивают с уровнем нормы для этой же фазы цикла и при повышении содержания прогестерона на 7-й день до 2,4 нм/л и выше относительно уровня нормы для этой фазы с последующим снижением на 20-24-й день цикла диагностируют недостаточность лютеиновой фазы вследствие скрытой гиперпролактинемии [4].

Данный способ достаточно эффективен в случае наличия у пациентки скрытой гиперпролактинемии, однако при этом необходимо задействовать соответствующую лабораторию, и не все пациентки соглашаются на проведение повторных динамических исследований.

Задача изобретения - разработать способ прогнозирования эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом.

Поставленная задача решается путем определения в плазме крови концентраций цистеина, липопротеидов низкой плотности, треонина, липопротеидов высокой плотности, магния, гистидина, аспартата, орнитина, триглицеридов, лизина, валина и фосфоэтаноламина, определения отношения окружности талии к окружности бедер, после чего рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

## BY 20847 C1 2017.02.28

$$F = -0,0044 \times \text{Cys} + 0,82 \times \text{ЛПНП} + 0,011 \times \text{Thr} + 1,5 \times \text{ЛПВП} - 5,0 \times \text{Mg} - 0,043 \times \\ \times \text{His} + 0,036 \times \text{Asp} - 0,038 \times \text{Orn} + 0,86 \times \text{ТГ} + 0,024 \times \text{Lys} - 0,015 \times \text{Val} - 0,072 \times \text{PEA} - \\ - 4,0 \times \text{ОТ/ОБ},$$

где Cys - концентрация цистеина (нмоль/л), ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности (ммоль/л), Thr - концентрация треонина (нмоль/л), ЛПВП - концентрация липопротеидов высокой плотности (ммоль/л). Mg - концентрация магния (ммоль/л), His - концентрация гистидина (нмоль/л), Asp - концентрация аспартата (нмоль/л), Orn - концентрация орнитина (нмоль/л), ТГ - концентрация триглицеридов (ммоль/л), Lys - концентрация лизина (нмоль/л), Val - концентрация валина (нмоль/л), PEA - концентрация фосфоэтанолamina (нмоль/л), ОТ/ОБ - отношение окружности талии к окружности бедер, и при значении F менее -5,5 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном -5,5 или более, - низкий.

Способ осуществляют следующим образом. У пациенток с метаболическим синдромом в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilent 1100 с детектированием флуоресценции определяют содержание цистеина (Cys), треонина (Thr), гистидина (His), аспартата (Asp), орнитина (Orn), лизина (Lys), валина (Val), фосфоэтанолamina (PEA) и выражают в нмоль/л. Концентрацию триглицеридов (ТГ) определяют в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "Konelab 30i" энзиматическим методом и выражают в ммоль/л. Концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяют в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "Konelab 30i" методом химической преципитации без осаждения и выражают в ммоль/л. Концентрацию магния (Mg) определяют в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "Konelab 30i" фотометрическим методом с ксиноловым синим и выражают в ммоль/л. Окружность талии измеряют посередине между нижним краем реберной дуги и повздошной костью и выражают в см. Окружность бедер измеряют в самом широком месте и выражают в см. Рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = -0,0044 \times \text{Cys} + 0,82 \times \text{ЛПНП} + 0,011 \times \text{Thr} + 1,5 \times \text{ЛПВП} - 5,0 \times \text{Mg} - 0,043 \times \\ \times \text{His} + 0,036 \times \text{Asp} - 0,038 \times \text{Orn} + 0,86 \times \text{ТГ} + 0,024 \times \text{Lys} - 0,015 \times \text{Val} - 0,072 \times \text{PEA} - \\ - 4,0 \times \text{ОТ/ОБ},$$

где Cys - концентрация цистеина (нмоль/л), ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности (ммоль/л), Thr - концентрация треонина (нмоль/л), ЛПВП - концентрация липопротеидов высокой плотности (ммоль/л), Mg - концентрация магния (ммоль/л), His - концентрация гистидина (нмоль/л), Asp - концентрация аспартата (нмоль/л), Orn - концентрация орнитина (нмоль/л), ТГ - концентрация триглицеридов (ммоль/л), Lys - концентрация лизина (нмоль/л), Val - концентрация валина (нмоль/л), PEA - концентрация фосфоэтанолamina (нмоль/л), ОТ/ОБ - отношение окружности талии к окружности бедер, и при значении F менее -5,5 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном -5,5 или более, - низкий.

Исследования проводились на 75 пациентках с метаболическим синдромом. 45 пациенток с метаболическим синдромом с верифицированным эндокринным и клинически потенциальным бесплодием (нарушением менструальной функции по типу аменореи и олигоменореи), 30 пациенток с метаболическим синдромом с реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом.

Проведен линейный дискриминантный, канонический анализ, анализ сопряженности с пошаговой процедурой включения.

Дискриминантный анализ 1-2 групп, F (вкл) = 1, F (искл) = 0, отражен в табл. 1.

Discriminant Function Analysis Summary (data2) Step 25, N of vars in model: 25; Grouping: idl (2 grps) Wilks' Lambda: .13077 approx. F (25,49) = 13.028 p<.0000.

Таблица 1

### Дискриминантный анализ

	Лямбда Вилкса	Частная лямбда Вилкса	F для исключения - (1,61)	P	Толерантность	Коэффициент детерминации
Cys	0,131858	0,991740	0,40812	0,525899	0,468904	0,531096
ЛПНП	0,130769	1,000000	0,00001	0,997287	0,470617	0,529383
Thr	0,153353	0,852730	8,46254	0,005437	0,225916	0,774084
TГ	0,143764	0,909602	4,86973	0,032048	0,692601	0,307399
Mg	0,137507	0,950994	2,52502	0,118486	0,674811	0,325189
Asp	0,160229	0,816133	11,03926	0,001692	0,167366	0,832634
Orn	0,170755	0,765823	14,98346	0,000321	0,165642	0,834358
Lys	0,191135	0,684166	22,62000	0,000018	0,071076	0,928924
Val	0,168283	0,777075	14,05702	0,000469	0,114103	0,885897
ОТ/ОБ	0,135664	0,963916	1,83432	0,181831	0,733889	0,266111
Glu	0,136065	0,961076	1,98450	0,165231	0,159866	0,840134
His	0,134256	0,974023	1,30681	0,258527	0,183801	0,816199

В табл. 2 показана классификационная матрица.

Таблица 2

### Классификационная матрица

	% правильной классификации	Метаболический синдром бесплодия - p = .60000	Метаболический синдром (норма) - p = .40000
Метаболический синдром бесплодия	100,0000	45	0
Метаболический синдром (норма)	100,0000	0	30
Всего	100,0000	45	30

В табл. 3 показаны коэффициенты дискриминантной функции.

Таблица 3

### Коэффициенты дискриминантной функции

	Нестандартизированные коэффициенты	Стандартизированные коэффициенты
Cys	0,00194	0,14236
ЛПНП	0,00174	0,00070
Thr	0,02411	0,86600
Триглицериды	0,84379	0,38750
Магний	-3,89424	-0,28904
Asp	0,06502	1,12422
Orn	-0,04444	-1,27532
Lys	0,04156	2,26100
Val	-0,02370	-1,49921
ОТ-0/ОБ-0	-3,76555	-0,23784
His	-0,02887	-0,40323
Constant	11,82068	-
Eigenval	6,64711	
Cum. Prop	1,00000	

В табл. 4 показано значение прогностической функции.

Таблица 4

### Значение прогностической функции

Значение прогностической функции	Метаболический синдром (норма)	Метаболический синдром бесплодия
<-5,5	2,38 %	97,62 %
>-5,5	95,83 %	4,17 %

В табл. 5 отображена проверка гипотезы.

Таблица 5

### Проверка гипотезы

	Chi-square	df	P
Pearson Chi-square	57,64009	df = 1	p = 0,00000
M-L Chi-square	68,75841	df = 1	p = 0,00000

На фигуре изображена гистограмма прогностической функции.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

#### Пример 1.

Больная М., 29 лет. Планирует беременность. Менархе в 14 лет, изначально регулярные, через 28-30 дней. На данный момент менструации редкие (через 60-85 дней). Задержки менструации начали прогрессировать с 25 лет. Половая жизнь с 22 лет, беременности не было. Масса тела увеличивалась с 25 лет после перенесенного стресса на 30 кг за 4 года. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 167 см, вес 108 кг, ИМТ - 38,7 кг/м<sup>2</sup>. Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус: артериальная гипертензия. АД 140/80 мм рт. ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка размерами 52 × 38 × 45 мм нормальной эхоструктуры, М-эхо - 1,9 мм, яичники: левый 30 × 22 мм, правый 31 × 25 мм без изменений.

Диагноз: метаболический синдром: ожирение II ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Артериальная гипертензия.

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация цистеина - 503,18 нмоль/л, треонина - 125,466 нмоль/л, гистидина - 88,6582 нмоль/л, аспартата - 50,9759 нмоль/л, орнитина - 166,536 нмоль/л, триглицеридов - 3,25 ммоль/л, лизина - 258,449 нмоль/л, валина - 226,486 нмоль/л, фосфоэтаноламина - 7,67373 нмоль/л, липопротеидов высокой плотности - 0,98 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности - 1,62 ммоль/л, магния - 0,82 ммоль/л, коэффициента окружность талии/окружность бедер - 0,897. При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 8,981, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

#### Пример 2.

Больная К., 34 лет. Планирует беременность. Месячные с 14 лет, регулярные. Половая жизнь с 17 лет. Ожирением страдает с детства. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Особенности соматического статуса: артериальная гипертензия. В анамнезе 1 срочные роды, без осложнений. Объективный статус: рост 164 см, вес 102,5 кг. ИМТ - 32,3 кг/м<sup>2</sup>. АД - 140/90 мм рт. ст. Генитальный статус: наружные половые органы сформированы правильно; шейка матки чистая; матка не увеличена, подвижна, безболезненна, придатки не определяются. УЗИ малого таза: матка

# ВУ 20847 С1 2017.02.28

57 × 35 × 50 мм с ровными, нечеткими контурами, однородной эхоструктуры. М-эхо - 2 мм. Яичники не увеличены, с мелкими эхонегативными включениями.

Диагноз: метаболический синдром: ожирение II ст. Артериальная гипертензия I ст.

Концентрация цистеина - 323,72 нмоль/л, треонина - 169,316 нмоль/л. Гистидина - 61,7024 нмоль/л, аспартата - 40,587 нмоль/л, орнитина - 36,657 нмоль/л, триглицеридов - 3,61 ммоль/л, лизина - 224,544 нмоль/л, валина - 209,447 нмоль/л, фосфоэтаноламина - 14,7761 нмоль/л, липопротеидов высокой плотности - 1,03 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности - 2,16 ммоль/л, магния - 0,85 ммоль/л, коэффициента окружность талии/окружность бедер - 0,9. При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 2,3927, что соответствует низкому риску бесплодия.

Пациентка забеременела в течение 3 месяцев.

Приведенные примеры подтверждают высокую эффективность предлагаемого способа, при этом достаточно однократного обследования пациенток с метаболическим синдромом.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет оценивать риск эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

Источники информации:

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Метаболический синдром и гинекологические заболевания //Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. - № 2. - С. 28-38.
2. Lake J.K., Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life //Int J Obes Relat Metab Disord. - 1997. - Vol. 21. - P. 432-438.
3. Патент RU 2063631, 1996.
4. Патент RU 1685393, 1991.

