

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20851**

(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 20131212

(22) 2013.10.21

(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
Петровна; Кажина Мария Влади-
мировна; Наумов Александр Васильевич;
Смирнов 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.

(57)

Способ оценки риска эндокринного бесплодия у женщины с метаболическим синдромом, заключающийся в том, что в плазме крови определяют концентрации триптофана, цистеина, треонина, глицина, валина, α -аминомасляной кислоты, триглицеридов, магния и липопротеидов низкой плотности, определяют коэффициент атерогенности, рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = - 0,049 \times \text{Trp} - 0,0054 \times \text{Cys} + 0,025 \times \text{Thr} - 0,02 \times \text{Gly} - 0,016 \times \text{Val} + 0,05 \times \alpha\text{ABA} - \\ - 0,435 \times \text{КА} + 0,62 \times \text{ТГ} - 5,14 \times \text{Mg} + 1,5 \times \text{ЛПНП},$$

где Trp - концентрация триптофана, нмоль/л,

Cys - концентрация цистеина, нмоль/л,

Thr - концентрация треонина, нмоль/л,

Gly - концентрация глицина, нмоль/л,

Val - концентрация валина, нмоль/л,

αABA - концентрация α -аминомасляной кислоты, нмоль/л,

КА - коэффициент атерогенности,

ТГ - концентрация триглицеридов, ммоль/л,

Mg - концентрация магния, ммоль/л,

ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности, ммоль/л,

и при значении F менее -6 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при F, равном -6 или более, - низкий.

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 наличии 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 исследования плазмы крови, при котором определяют концентрации триптофана, цистеина, треонина, глицина, валина, α -аминомасляной кислоты, триглицеридов, магния и липопротеидов низкой плотности, определяют коэффициент атерогенности, рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = - 0,049 \times \text{Trp} - 0,0054 \times \text{Cys} + 0,025 \times \text{Thr} - 0,02 \times \text{Gly} - 0,016 \times \text{Val} + 0,05 \times \alpha\text{ABA} - 0,435 \times \text{КА} + 0,62 \times \text{ТГ} - 5,14 \times \text{Mg} + 1,5 \times \text{ЛПНП},$$

где Trp - концентрация триптофана (нмоль/л), Cys - концентрация цистеина (нмоль/л), Thr - концентрация треонина (нмоль/л), Gly - концентрация глицина (нмоль/л), Val - концентрация валина (нмоль/л), αABA - концентрация α -аминомасляной кислоты (нмоль/л), КА - коэффициент атерогенности, ТГ - концентрация триглицеридов (ммоль/л), Mg - кон-

центрация магния (ммоль/л), ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности (ммоль/л). При значении F менее -6 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, при F, равном -6 или более, - низкий.

Способ осуществляют следующим образом. У пациенток с метаболическим синдромом в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilint 1100 с детектированием флюоресценции определяют содержание триптофана (Trp), цистеина (Cys), треонина (Thr), глицина (Gly), α -аминомасляной кислоты (α АВА), валина (Val) и выражают в нмоль/л. Для расчета коэффициента атерогенности (КА) определяют концентрацию общего холестерина (ХС) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), используя формулу: $КА = (ХС - ЛПВП) / ЛПВП$ [Климов А.Н., 1977]. Концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) 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 ксилиноловым синим и выражают в ммоль/л. Затем находят значение прогностической функции F по формуле:

$$F = -0,049 \times Trp - 0,0054 \times Cys + 0,025 \times Thr - 0,02 \times Gly - 0,016 \times Val + 0,05 \times \alpha АВА - 0,435 \times КА + 0,62 \times ТГ - 5,14 \times Mg + 1,5 \times ЛПНП,$$

где Trp - концентрация триптофана (нмоль/л), Cys - концентрация цистеина (нмоль/л), Thr - концентрация треонина (нмоль/л), Gly - концентрация глицина (нмоль/л), Val - концентрация валина (нмоль/л), α АВА - концентрация α -аминомасляной кислоты (нмоль/л). КА - коэффициент атерогенности, ТГ - концентрация триглицеридов (ммоль/л), Mg - концентрация магния (ммоль/л), ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности (ммоль/л). При $F < -6$ констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F \geq -6$ - низкий.

Исследования проводились на 75 пациентках с метаболическим синдромом. 45 женщин исследуемой группы страдали эндокринным бесплодием, 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, $F(\text{вкл}) = 1$, $F(\text{искл}) = 0$ (доп. искл. Orn и Lys), отражен в табл. 1.

Таблица 1

	Лямбда Вилкса	Частная лямбда Вилкса	F для исключения -(1,61)	P	Толерантность	Коэффициент детерминации
Trp	0,226421	0,892601	6,73799	0,012030	0,518981	0,481019
Cys	0,217754	0,928127	4,33654	0,041883	0,581104	0,418896
ЛПНП	0,242192	0,834476	11,10794	0,001528	0,586496	0,413504
Thr	0,288200	0,701261	23,85619	0,000009	0,481602	0,518398
Gly	0,237255	0,851840	9,74006	0,002850	0,389193	0,610807
α АВА	0,211144	0,957182	2,50506	0,119113	0,337756	0,662244
ТГ	0,212879	0,949382	2,98576	0,089511	0,776530	0,223470
Mg	0,220866	0,915050	5,19886	0,026430	0,731260	0,268740
КА	0,212256	0,952166	2,81330	0,099060	0,584225	0,415775
Val	0,213229	0,947822	3,08282	0,084591	0,062020	0,937980

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	97,77778	44	1
Метаболический синдром (норма)	96,66666	1	29
Всего	97,33334	45	30

В табл. 3 показаны коэффициенты дискриминантной функции.

Таблица 3

Коэффициенты дискриминантной функции

	Нестандартизированные коэффициенты	Стандартизированные коэффициенты
Trp	-0,04857	-0,50927
Cys	-0,00536	-0,39371
ЛПНП	1,48614	0,59474
Thr	0,02455	0,88172
Gly	-0,02020	-0,69073
Триглицериды	0,62239	0,28583
Магний	-5,14081	-0,38157
КА	-0,43482	-0,32034
αABA	0,04999	0,39860
Val	-0,01623	-1,02684
Constant	7,99907	-
Eigenval	3,94797	
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
< -6	6,67 %	93,33 %
> -6	95,45 %	4,55 %

В табл. 5 отображена проверка гипотезы.

Таблица 5

Проверка гипотезы

	Chi-square	df	P
Pearson Chi-square	50,66845	df = 1	p = 0,00000
M-L Chi-square	57,23939	df = 1	p = 0,00000
Yates Chi-square	46,87995	df = 1	p = 0,00000
Phi for 2×2 tables	-0,869624		
Tetrachoric correlation	-0,983052		

На фигуре изображена гистограмма прогностической функции.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1.

Больная К., 33 года. Планирует беременность. Менархе в 15 лет через 28-45 дней. В настоящее время менструации редкие (через 66-122). Задержки менструации начали прогрессировать с 30 лет. Половая жизнь с 19 лет, беременности не было. Масса тела увеличилась с 30 лет после перенесенного стресса на 30 кг за 3 года. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 163 см, вес 102 кг, ИМТ - 38,4 кг/м². Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. АД 120/80 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 51×37×46 мм нормальной эхоструктуры. М-эхо - 2 мм, яичники: левый 39×35 мм, правый 41×35 мм, оба кистозно изменены с утолщенной капсулой.

Диагноз: метаболический синдром: ожирение II ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Синдром поликистозных яичников.

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация триптофана - 49,7118 нмоль/л, цистеина - 271,074 нмоль/л, треонина - 143,678 нмоль/л, глицина - 117,732 нмоль/л, α-аминомасляной кислоты - 18,643 нмоль/л, валина - 300,05 нмоль/л, липопротеидов низкой плотности - 1,46 ммоль/л, триглицеридов - 2,45 ммоль/л, магния - 0,86 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 2,5.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 8,3298, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 1,5 лет беременность не наступила.

Пример 2.

Больная С., 26 лет. Планирует беременность. Месячные с 13 лет, регулярные. Половая жизнь с 20 лет. Масса тела увеличилась с 15 лет после перенесенного стресса. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 162 см, вес 99 кг, ИМТ - 37,7 кг/м. АД - 120/80 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 57×35×50 мм с ровными, нечеткими контурами, однородной эхоструктуры. М-эхо - 2 мм, яичники: левый 30×22 мм, правый 31×25 мм, без изменений.

Диагноз: метаболический синдром: ожирение II ст.

Концентрация триптофана - 21,3782 нмоль/л, цистеина - 182,083 нмоль/л, треонина - 108,51 нмоль/л, глицина - 56,0284 нмоль/л, α-аминомасляной кислоты - 10,2934 нмоль/л, валина - 129,318 нмоль/л, липопротеидов низкой плотности - 2,18 ммоль/л, триглицеридов - 2,96 ммоль/л, магния - 0,81 ммоль/л, коэффициент атерогенности - 2,27.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 1,608, 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. RU 2063631, 1996.
4. RU 1685393, 1991.

