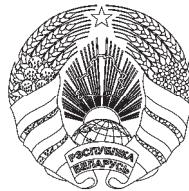


**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) BY (11) 20853



(13) C1

(46) 2017.02.28

(51) МПК

G 01N 33/50 (2006.01)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

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

(21) Номер заявки: а 20131248

(22) 2013.10.28

(43) 2015.06.30

(71) Заявители: Ганчар Елена Петровна; Кажина Мария Владимировна; Наумов Александр Васильевич; Смирнов Виталий Юрьевич (BY)

(72) Авторы: Ганчар Елена Петровна; Кажина Мария Владимировна; Наумов Александр Васильевич; Смирнов Виталий Юрьевич (BY)

(73) Патентообладатели: Ганчар Елена Петровна; Кажина Мария Владимировна; Наумов Александр Васильевич; Смирнов Виталий Юрьевич (BY)

(56) SU 1685393 A1, 1991.

RU 2063631 C1, 1996.

MD 3202 F1, 2006.

UA 10753 U, 2005.

ДОЛЬБИНА 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, липопротеидов низкой плотности, треонина, глицина, триглицеридов, магния, аспартата, α -аминомасляной кислоты и валина, рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = -0,0486 \times \text{Trp} - 0,00536 \times \text{Cys} + 1,49 \times \text{ЛПНП} + 0,0245 \times \text{Thr} - 0,02 \times \text{Gly} + \\ + 0,62 \times \text{TГ} - 5,14 \times \text{Mg} + 0,021 \times \text{Asp} + 0,05 \times \alpha\text{ABA} - 0,016 \times \text{Val},$$

где Trp - концентрация триптофана, нмоль/л,

Cys - концентрация цистеина, нмоль/л,

ЛПНП - концентрация липопротеидов низкой плотности, ммоль/л,

Thr - концентрация треонина, нмоль/л,

Gly - концентрация глицина, нмоль/л,

TГ - концентрация триглицеридов, ммоль/л,

Mg - концентрация магния, ммоль/л,

Asp - концентрация аспартата, нмоль/л,

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

Val - концентрация валина, нмоль/л,

и при значении F менее -5 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном -5 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 разви-

BY 20853 C1 2017.02.28

BY 20853

тием 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 fertильности 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 аспираата полости матки или из отпечатка соскоба в перiovуллярный период. Аспираат 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 оnidации 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 день цикла диагностируют недостаточность лuteиновой 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, липопротеидов низкой плотности, треонина, глицина, триглицеридов, магния, аспартата, α -аминомасляной кислоты и валина, рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = -0,0486 \times Trp - 0,00536 \times Cys + 1,49 \times LPNIP + 0,0245 \times Thr - 0,02 \times Gly + \\ + 0,62 \times TG - 5,14 \times Mg + 0,021 \times Asp + 0,05 \times \alpha ABA - 0,016 \times Val,$$

где Trp - концентрация триптофана (нмоль/л), Cys - концентрация цистеина (нмоль/л), LPNIP - концентрация липопротеидов низкой плотности (моль/л), Thr - концентрация треонина (нмоль/л), Gly - концентрация глицина (нмоль/л), TG - концентрация триглицеридов (ммоль/л), Mg - концентрация магния (моль/л), Asp - концентрация аспартата (нмоль/л), α ABA - концентрация α -аминомасляной кислоты (нмоль/л), Val - концентрация валина

BY 20853 С1 2017.02.28

(нмоль/л), и при значении F менее -5 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном -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 флюоресценции определяют содержание триптофана (Trp), цистеина (Cys), треонина (Thr), глицина (Gly), аспартата (Asp), α -аминомасляной кислоты (α ABA), валина (Val) и выражают в нмоль/л. Концентрацию триглицеридов (TG) определяют в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "Konelab 30i" энзиматическим методом и выражают в ммоль/л. Концентрацию 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 ксилиновым синим и выражают в ммоль/л. Затем находят значение прогностической функции F по формуле:

$$F = -0,0486 \times Trp - 0,00536 \times Cys + 1,49 \times LPNPI + 0,0245 \times Thr - 0,02 \times Gly + \\ + 0,62 \times TG - 5,14 \times Mg + 0,021 \times Asp + 0,05 \times \alpha ABA - 0,016 \times Val,$$

где Trp - концентрация триптофана, нмоль/л, Cys - концентрация цистеина, нмоль/л, LPNPI - концентрация липопротеидов низкой плотности, ммоль/л, Thr - концентрация треонина, нмоль/л, Gly - концентрация глицина, нмоль/л, TG - концентрация триглицеридов, ммоль/л, Mg - концентрация магния, ммоль/л, Asp - концентрация аспартата, нмоль/л, α ABA - концентрация α -аминомасляной кислоты, нмоль/л, Val - концентрация валина, нмоль/л, и при $F < -5$ констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F \geq -5$ - 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. $F(\text{вкл}) = 1$, $F(\text{искл}) = 0$ отражен в таблице 1.

Discriminant Function Analysis Step 18, N of vars in model: 18; Grouping: id1 (2 grps)
Wilks' Lambda: .20210 approx. $F(18,56) = 12,283$ $p < .0000$

Таблица 1

Дискриминантный анализ

	Лямбда Вилкса	Частная лямбда Вилкса	F для исключения -(1,61)	P	Тolerантность	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
LPNPI	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
TG	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
Asp	0,213329	0,947377	3,11059	0,083239	0,490030	0,509970
α ABA	0,211144	0,957182	2,50506	0,119113	0,337756	0,662244
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

	Нестандартизованные коэффициенты	Стандартизованные 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
Asp	0,02122	0,36686
α ABA	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
< -5	2,38 %	97,62 %
> -5	92,00 %	8,00 %

В табл. 5 отображена проверка гипотезы.

Таблица 5

Проверка гипотезы

	Chi-square	df	P
Pearson Chi-square	54,75012	df = 1	p = 0,00000
M-L Chi-square	64,02921	df = 1	p = 0,00000
Yates Chi-square	50,92125	df = 1	p = 0,00000
Phi for 2×2 tables	-0,903972		
Tetrachoric correlation	-0,990528		

BY 20853 С1 2017.02.28

На фигуре изображена гистограмма прогностической функции.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1.

Больная У., 31 год. Планирует беременность. Менархе в 14 лет, менструации редкие (через 60-90 дней). Половая жизнь с 20 лет, беременности не было. Ожирением страдает с детства. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 172 см, вес 129 кг, ИМТ - 43,596 кг/м². Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус: артериальная гипертензия. 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 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 III ст. Нарушение менструальной функции по типу опсоменореи. Артериальная гипертензия.

Трубы проходимы (гистеросальпингография). Спермограмма мужа в норме.

Концентрация триптофана - 51,9424 нмоль/л, цистеина - 226,997 нмоль/л, треонина - 155,894 нмоль/л, глицина - 71,5012 нмоль/л, аспартата - 21,7222 нмоль/л, α -аминомасляной кислоты - 16,2644 нмоль/л, валина - 305,473 нмоль/л, липопротеидов низкой плотности - 1,69 ммоль/л, триглицеридов - 1,77 ммоль/л, магния - 0,86 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 5,7751, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

Пример 2.

Больная Т., 28 лет. Планирует беременность. Месячные с 13 лет, регулярные. Половая жизнь с 18 лет. Ожирением страдает с детства. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 170 см, вес 152,3 кг, ИМТ - 52,69 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 30×22мм, правый 31×25 мм, без изменений.

Диагноз: метаболический синдром: ожирение III ст.

Концентрация триптофана - 28,2323 нмоль/л, цистеина - 215,066 нмоль/л, треонина - 83,3201 нмоль/л, глицина - 48,402 нмоль/л, аспартата - 86,7851 нмоль/л, α -аминомасляной кислоты - 11,1259 нмоль/л, валина - 159,275 нмоль/л, липопротеидов низкой плотности - 2,18 ммоль/л триглицеридов - 2,89 ммоль/л, магния - 0,81 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 0,745, что соответствует низкому риску бесплодия.

Пациентка забеременела в течение 2 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.

