

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**  
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20854**

(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 20131401

(22) 2013.11.27

(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; Ка-  
жина Мария Владимировна; Наумов  
Александр Васильевич; Смирнов  
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.

(57)

Способ оценки риска эндокринного бесплодия у женщины с метаболическим синдромом, заключающийся в том, что в плазме крови определяют концентрации треонина, глицина, аспартата, орнитина, лизина, валина, аспарагина и триглицеридов, рассчитывают значение прогностической функции F по формуле:

$$F = 0,024 \times \text{Thr} - 0,0214 \times \text{Gly} + 0,065 \times \text{Asp} - 0,0444 \times \text{Orn} + 0,0416 \times \text{Lys} - \\ - 0,0237 \times \text{Val} - 0,11 \times \text{Asn} + 0,844 \times \text{TГ},$$

где Thr - концентрация треонина, нмоль/л,

Gly - концентрация глицина, нмоль/л,

Asp - концентрация аспартата, нмоль/л,

Orn - концентрация орнитина, нмоль/л,

Lys - концентрация лизина, нмоль/л,

Val - концентрация валина, нмоль/л,

Asn - концентрация аспарагина, нмоль/л,

TГ - концентрация триглицеридов, ммоль/л,

и при значении F менее 1 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном 1 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

**ВУ 20854 С1 2017.02.28**

[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 перивулярный 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.

Наиболее близким к предлагаемому является 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 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 доступный способ оценки риска эндокринного бесплодия у женщин с метаболическим синдромом.

Поставленная задача решается путем определения в плазме крови концентраций треонина, глицина, аспартата, орнитина, лизина, валина, аспарагина и триглицеридов, расчета значения прогностической функции F по формуле:

$$F = 0,024 \times \text{Thr} - 0,0214 \times \text{Gly} + 0,065 \times \text{Asp} - 0,0444 \times \text{Orn} + 0,0416 \times \text{Lys} - 0,0237 \times \text{Val} - 0,11 \times \text{Asn} + 0,844 \times \text{TГ},$$

где Thr - концентрация треонина (нмоль/л), Gly - концентрация глицина (нмоль/л), Asp - концентрация аспартата (нмоль/л), Orn - концентрация орнитина (нмоль/л), Lys - концентрация лизина (нмоль/л), Val - концентрация валина, (нмоль/л), Asn - концентрация аспарагина (нмоль/л), ТГ - концентрация триглицеридов (ммоль/л), и при значении F менее 1 констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, а при значении F, равном 1 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 флуоресценции определяют содержание треонина (Thr), глицина (Gly), аспартата (Asp), орнитина (Orn), лизина (Lys),

## BY 20854 C1 2017.02.28

валина (Val), аспарагина (Asn) и выражают в нмоль/л. Концентрацию триглицеридов определяют в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "Konelab 30i" энзиматическим методом и выражают в ммоль/л. Затем находят значение прогностической функции F по формуле:

$$F = 0,024 \times \text{Thr} - 0,0214 \times \text{Gly} + 0,065 \times \text{Asp} - 0,0444 \times \text{Orn} + 0,0416 \times \text{Lys} - 0,0237 \times \text{Val} - 0,11 \times \text{Asn} + 0,844 \times \text{TГ},$$

где Thr - концентрация треонина (нмоль/л), Gly - концентрация глицина (нмоль/л), Asp - концентрация аспартата (нмоль/л), Orn - концентрация орнитина (нмоль/л), Lys - концентрация лизина (нмоль/л), Val - концентрация валина, (нмоль/л), Asn - концентрация аспарагина (нмоль/л), TГ - концентрация триглицеридов (ммоль/л), и при  $F < 1$  констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, при  $F \geq 1$  - низкий.

Исследования проводились на 75 пациентках с метаболическим синдромом. 45 пациенток с метаболическим синдромом с верифицированным эндокринным и клинически потенциальным бесплодием (нарушения менструальной функции по типу аменореи и олигоменорреи), 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,  $F(\text{вкл}) = 1$ ,  $F(\text{искл}) = 0$ .

Discriminant Function Analysis Summary (data2) Step 25, N of vars in model: 25; Grouping: id1 (2 grps) Wilks' Lambda: .13077 approx.  $F(25,49) = 13.028$   $p < .0000$ .

Таблица 1

	Лямбда Вилкса	Частная лямбда Вилкса	F для исключения - (1,61)	P	Толерантность	Коэффициент детерминации
Thr	0,153353	0,852730	8,46254	0,005437	0,225916	0,774084
Gly	0,152359	0,858294	8,08996	0,006477	0,304607	0,695392
TГ	0,143764	0,909602	4,86973	0,032048	0,692601	0,307399
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
Asn	0,141908	0,921500	4,17419	0,046442	0,118881	0,881119

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
Thr	0,02411	0,86600
Gly	-0,02139	-0,73157
Триглицериды	0,84379	0,38750
Asp	0,06502	1,12422
Orn	-0,04444	-1,27532
Lys	0,04156	2,26100
Val	-0,02370	-1,49921
Asn	-0,11047	-0,87159
Constant	11,82068	-
Eigenval	6,64711	
Cum. Prop	1,00000	

В табл. 4 показано значение прогностической функции.

Таблица 4

Значение прогностической функции	Метаболический синдром (норма)	Метаболический синдром бесплодия
< 1	2,50 %	97,50 %
> 1	90,63 %	9,38 %

В табл. 5 показана проверка гипотезы.

Таблица 5

### Проверка гипотезы

	Chi-square	df	P
Pearson Chi-square	56,80286	df = 1	p = 0,00000
M-L Chi-square	68,53902	df = 1	p = 0,00000
Yates Chi-square	53,23500	df = 1	p = 0,00000
Phi for 2×2 tables	-0,888216		
Tetrachoric correlation	-0,987413		

На фигуре показана 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 55-120 дней). Задержки менструации начали прогрессировать с 27 лет. Половая жизнь с 22 лет, беременности не было. Масса тела увеличивалась с 27 лет после перенесенного стресса, на 30 кг за 2 года. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Объективный статус: рост 172 см, вес 104 кг, ИМТ - 35,1 кг/м<sup>2</sup>. Белые стрии на молочных железах, ягодицах, бедрах. Избыточное оволосение на предплечьях, ногах, передней брюшной стенке. Молочные железы мягкие, отделяемого из сосков нет. Соматический статус без особенностей. АД 120/80 мм рт.ст. Генитальный статус: гиперпигментация внутренней поверхности бедер, наружных половых органов. 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 40×36мм, 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 треонина - 129,184 нмоль/л, глицина 92,2333 нмоль/л, аспартата 62,3709 нмоль/л, орнитина 153,353 нмоль/л, лизина 313,031 нмоль/л, валина 451,068 нмоль/л, аспарагина 39,7976 нмоль/л, триглицеридов 2 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получили результат: - 1,9856, что соответствует высокому риску бесплодия.

В течение последующих 2 лет беременность не наступила.

### **Пример 2.**

Большая С., 26 лет. Планирует беременность. Месячные с 12 лет, регулярные. Половая жизнь с 20 лет. Масса тела увеличилась с 16 лет после перенесенной тяжелой формы острого респираторного заболевания, за 10 лет прибавила 30 кг. Не обследовалась, не лечилась. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Особенности соматического статуса: артериальная гипертензия. Объективный статус: рост 167 см, вес 90 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 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 I ст. Артериальная гипертензия I ст.

Концентрация треонина 97,965 нмоль/л, глицина 57,6835 нмоль/л, аспартата 21,2694 нмоль/л, орнитина 27,1078 нмоль/л, лизина 133,949 нмоль/л, валина 118,233 нмоль/л, аспарагина 21,607 нмоль/л, триглицеридов 1,79 ммоль/л.

При решении дискриминантного уравнения получен результат: 3,1999, 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.

