

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.П. Ганчар, М.В. Кажина

Гродненский государственный медицинский университет

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [1]. В мире 30–60% женщин репродуктивного возраста имеют избыточную массу тела, а 25–27% страдают ожирением [3]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. ожирением будут страдать 50% женщин [1, 2]. Частота бесплодия у женщин с МС составляет 33,6% [2]. Специфических прогностических признаков, определяющих развитие бесплодия при МС, не существует. Учитывая значительную актуальность демографической проблемы в Республике Беларусь, оправдан поиск альтернативных диагностических и прогностических моделей, которые могли бы с достаточной степенью доказательности определить тактику ведения пациенток с МС для успешной реализации их репродуктивной функции.

Цель работы — создание прогностической модели развития эндокринного бесплодия у женщин с МС с использованием показателей углеводного, липидного, аминокислотного обмена и уровня сывороточного магния.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели была выделена основная группа — 45 пациенток, страдающих МС, имеющих нарушения генеративной функции (эндокринное бесплодие) и/или нарушения менструального цикла. Эндокринным бесплодием страдали 64,44% женщин основной группы. Нарушения менструального цикла зарегистрированы у 82,22% в данной группе. В структуре нарушений менструального цикла выявлена олигоменорея — 54,1%, аменорея — 18,9%, дисфункциональные маточные кровотечения — 13,5%, дисменорея — 13,5%. Синдром поликистозных яичников диагностирован у 44,44% женщин. Основная группа пациенток с МС выделена методом случайной выборки из женщин, состоящих на учете у врача гинеколога-эндокринолога. Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста с МС и реализованной репродуктивной функцией на фоне МС. Диагноз МС выставлялся согласно критериям International Diabetes Federation (2005). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в сыворотке крови утром натощак с помощью аппарата «Konelab 30» (Финляндия). Уровень

инсулина определяли биохимическом анализаторе «AxIM» (США). Липидный спектр сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «Konelab 30» (Финляндия). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$ (Климов А.Н., 1977). В плазме крови определялась концентрация 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), α -амино-адипиновой кислоты (α ААА), α -аминомасляной кислоты (α АВА), β -аминомасляной кислоты (β АВА), β -аланина (β Ala), γ -аминомасляной кислоты (GABA), аланина (Ala), аргинина (Arg), аспарагина (Asn), аспартата (Asp), валина (Val), гистидина (His), глицина (Gly), глутамина (Gln), глутамата (Glu), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), лизина (Lys), метионина (Met), орнитина (Orn), серина (Ser), таурина (Tau), тирозина (Tyr), треонина (Thr), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), фосфозаноламина (PEA), цистатионина (Ctn), цистеиновой кислоты (CA), цистеинсульфиновой кислоты (CSA), цитруллина (Citr), этаноламина (EA), фосфосерина (PSer), цистеина (Cys), гомоцистеин (Hcy), цистеинглицин (CysGly), глутатиона (GSH) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической системе Agilent 1100 с детектированием флуоресценции. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты) с помощью программы Agilent ChemStation A 10.01. Уровень магния в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30» (Финляндия), фотометрическим методом с ксилиноловым синим. Статистические расчеты сделаны с помощью программы Statistica 10.0 (SN — AXAR207F394425FA-Q).

Результаты и их обсуждение. Проведен линейный дискриминантный, канонический анализ, анализ сопряженности с пошаговой процедурой включения показателей углеводного, липидного, аминокислотного обмена.

Результат дискриминантного анализа 1 и 2-й группы ($F(\text{вкл})=1$, $F(\text{искл})=0$) отражен в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Дискриминантный анализ

Показатель	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
TГ	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

Таблица 2

Значение прогностической функции

Значение прогностической функции	Основная группа	Группа сравнения
<-6	93,33%	6,67%
>-6	4,55%	95,45%

Выведена прогностическая формула:

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

где Trp — триптофан (нмоль/л), Cys — цистеин (нмоль/л), Thr — треонин (нмоль/л), Gly — глицин (нмоль/л), Val — валин (нмоль/л), КА — коэффициент атерогенности, TГ — триглицериды (ммоль/л), Mg — магний (ммоль/л), ЛПНП — липопротеиды низкой плотности (ммоль/л) и при $F < -6$ констатируют высокий риск эндокринного бесплодия, при $F \geq -6$ низкий.

В настоящее время значимое место в медицинских исследованиях приобретает вычислительная математика. Создание прогностических формул и моделей реализации той или иной патологии широко используется, например, в онкогинекологии — индекс ROMA, OVA1, OVA2 [4]. Что касается прогноза фертильности женщин, используют различные методы, каждый из которых имеет определенные недостатки. Традиционно комплексное обследование женщины, страдающей бесплодием, многогранно и сложно, включает в себя гормональное обследование по тестам функциональной диагностики, определение гормонов

и их метаболитов в крови и моче, функциональные пробы, эндоскопические и ультразвуковые методы исследования. В случае верификации диагноза эндокринного бесплодия пациентке предлагают комплекс индукции фолликулогенеза и овуляции, а также разнообразные методы вспомогательных репродуктивных технологий. Эта область гинекологии на сегодняшний день чрезвычайно финансово затратна.

Предлагаемый нами метод выполняется путем однократного исследования крови, определения триптофана, цистеина, треонина, глицина, валина, коэффициента атерогенности, триглицеридов, магния, липопротеидов низкой плотности. Приводим примеры, подтверждающие возможность использования предлагаемой нами формулы.

Пример 1. Пациентка 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 опсоме-нореи. 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. Пациентка 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/м². 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 — 2,0386, что соответствует низкому риску бесплодия. Пациентка забеременела в течение 3 мес.

Заключение. На основании показателей углеводного, липидного, аминокислотного обменов, уровня сыровоточного магния создана прогностическая модель, позволяющая оценивать риск эндокринного бесплодия у женщин с МС для выработки индивидуальной тактики ведения данного контингента женщин и адекватной организации лечебно-диагностического процесса.

FORECASTING OF ENDOCRINE INFERTILITY IN FEMALES WITH METABOLIC DISORDERS

E.P. Ganchar, M.V. Kazhyna

The article presents a predictive math formula which reveals the risk of endocrine infertility in females with metabolic disorders. The math model was created using discriminant analysis, canonical analysis, contingency analysis with step-by-step procedure incorporating carbohydrate, lipid and amino acid metabolism.

Литература

1. Диденко, В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез / В.А. Диденко // Лаб. медицина. — 1999. — № 2. — С. 49–57.
2. Дубоссарская, З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 2. — С. 28–38.
3. Михалевич, С.И. Метаболический синдром в акушерстве / С.И. Михалевич, А.В. Ещенко, Н.Л. Андреева // Искусство медицины. — 2011. — № 1. — С. 157–166.
4. Сергеева, Н.С. Опухлеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршуткина // Практ. онкология. — 2010. — Т. 11, № 2. — С. 110–119.