

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО**(12) Описание изобретения**
К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2301869

(22) 09.08.2023

(46) Бюл. 205, 2024

(71)(73) Халимова Ф.Т. (ТJ); Шукуров Ф.А. (ТJ);
Азизмамадова А.Б. (ТJ)(72) Халимова Ф.Т. (ТJ); Шукуров Ф.А. (ТJ);
Азизмамадова А.Б. (ТJ); Абдурахмонова Д.С. (ТJ);
Зухурова П.М. (ТJ); Мавлонова С.Н. (ТJ)(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НАРУШЕ-**
НИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У
ЖЕНЩИН(56) 1. Данишевский, К.Д. Репродуктивное здоровье:
глобальные цели развития и экономический потен-
циал России [Текст] / К.Д.Данишевский // Медицина,
2013. - N 2. - С. 13-28.2. Koyuncu, T. Evaluation of reproductive health
criteria in seasonal agricultural workers: a sample from
Eskisehir, Turkey [Text] / T.Koyuncu, S.Metintas,
E.Ayhan et al. // Rural Remote Health, 2016. - Vol. 16,
N 4. - P. 3489.3. Елифанов, А.В. Уровень гонадотропных и
половых гормонов при некоторых формах эндокрин-
ного бесплодия у женщин [Текст] / А.В.Елифанов,
О.Н.Лепунова // Вестник Тюменского государствен-
ного университета, 2014. - № 6. - С. 114-122.4. Руководство по эндокринной гинекологии /
под ред. Е.М. Вихляевой // М.: Медицинское инфор-
мационное агентство, 2006. - 784 с.5. Сидельникова, В.М. Эндокринология бере-
менности в норме и при патологии. 2-е издание
[Текст] / В.М.Сидельникова // М: МЕДпресс- ин-
форм, 2007. - 352 с.6. Gailly-Fabre, E. [Pregnancy-associated hor-
mones and fetal-maternal relations] [Text] / E.Gailly-
Fabre, V.Kerlan, S.Christin-Maitre // Ann Endocrinol
(Paris), 2015. - Vol. 76, N 6, Suppl 1. - P. 39-50.

2

7. Steures, P. Collaborative effort on the clinical
evaluation in reproductive medicine. Intrauterine insemi-
nation with controlled ovarian hyperstimulation versus
expectant management for couple with unexplained infer-
tility and intermediate prognosis: a randomized clinical
trial [Text] / P.Steures, J.W.Steeg, P.G.Hompers,
J.D.Habbema // Lancet, 2006. - Vol. 368. - P. 261-271.8. Huang, C. Unusually cold and dry winters in-
crease mortality in Australia [Text] / C.Huang, C.Chu,
X.Wang, A.G.Barnett // Environ Res, 2015. - Vol. 136. -
P.:1-7.9. Aqenor, A. Infertility and miscarriage: common
pathways in manifestation and management [Текст] /
A.Agenor, S.Bhattacharya // Womens Health (Lond),
2015. - Vol. 11, N 4. - P. 527-541.

10. Патент РФ 2367354, опублик. 20.09.2009.

(57) Изобретение относится к области медицины, в
частности физиологии и патологии репродукции, и
может использоваться для мониторинга рис-
ка нарушений репродуктивного здоровья у женщин.Целью заявленного изобретения является по-
вышение достоверности и точности прогнозирования
нарушений репродуктивного здоровья у женщин.
Поставленная цель достигается способом прогнози-
рования нарушений репродуктивного здоровья у жен-
щин, заключающийся в определении анамнестических,
медико-биологических показателей женщин, расчёте
диагностических показателей риска, причем в качестве
прогностического показателя используют уровень сте-
роидного гормона – кортизола, который определяют
методом твердофазного иммуноферментного анализа
крови, полученный результат сравнивают с маркером
гормонального сдвига, ассоциированного с нарушени-
ем репродуктивного здоровья, при уровне кортизола
равному ≥ 254 нмоль/л, женщин относят к группе рис-
ка по нарушению репродуктивного здоровья.

Представленная работа относится к области медицины, в частности физиологии и патологии репродукции, и может использоваться для мониторинга риска нарушений репродуктивного здоровья у женщин.

Охрана репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста является одной из основных медикосоциальных проблем, поскольку именно женское население является главным потенциалом страны, ее демографическим ресурсом, без которого невозможен ни экономический, ни социальный рост государства [1, 2].

Нарушения репродуктивной функции у женщин (бесплодие, невынашивание беременности, мертворождение и др.) чаще всего связаны с эндокринной патологией. Например, в структуре бесплодного брака на долю эндокринного женского бесплодия приходится около 30-40% [3]. Медицинским аспектом данной проблемы является, помимо патогенетических характеристик нарушения репродуктивных функций, лечебно-диагностических подходов к проблеме предусматривает изучение рисков патологических состояний [2], однако методологические подходы к подобным прогностическим характеристикам репродукции пока детально не отработаны, как правило, они ограничены описанием факторов риска при отсутствии указаний на их количественные признаки, что составляет самостоятельное актуальное направление исследований. Несмотря на достигнутые успехи в изучении связи гормонального статуса и нарушения репродукции [4, 5, 6], вопросы прогнозирования гормональных нарушений, угрожающих репродуктивному здоровью, особенно на уровне широкомасштабных скрининговых исследований, пока еще находятся на стадии решения. Именно эти исследования позволят эффективно бороться с бесплодием, используя экстракорпоральное оплодотворение [7]. С этой точки зрения особого внимания заслуживают попытки количественной оценки нарушений репродуктивной функции у женщин.

Ввиду высокой актуальности данной проблемы особенно велико значение количественной оценки репродуктивной функции женщин на донозологическом этапе нарушений репродуктивного здоровья, когда сдвиги со стороны лабораторных показателей не настолько значительны, чтобы выходить за рамки физиологической нормы и оцениваться медицинскими работниками как прогностические признаки возможных нарушений репродукции. Вполне оправданно в структуре нарушений репродукции выделяют эндокринные факторы [8], поскольку в общей системе нейрогормональной регуляции организма репродуктивным гормонам, обладающие широким спектром действия, высокой биологической активностью, выраженным метаболическим эффектом, отводится особое место [9]. В настоящее время выявлена тесная связь гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем и кортизола, которые осуществляются благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции.

В связи с вышеизложенным актуальным в области формирования репродуктивного здоровья яв-

ляется изучение особенностей гормонального обеспечения репродуктивных функций.

Известен способ прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья, предназначенный для донозологической диагностики нарушений репродуктивной функции у женщин широкого возрастного диапазона и мужчин [10]. Для реализации данного способа предлагается определять коэффициенты, выраженные в баллах, для оценки профессионально-производственных, анамнестических, медико-биологических факторов женщины и мужчины с последующим расчетом диагностических показателей риска (R_{1-4}) по специальным формулам. При этом при значении $R_1 > 1 > R_{2,3,4}$ судят о преимущественно высоком риске развития мертворожденности, при значении $R_2 > 1 > R_{1,3,4}$ - врожденных пороков развития, при значении $R_3 > 1 > R_{1,2}$ - ранней неонатальной смерти ребенка, при $R_4 > 1 > R_{1,2,3}$ - спонтанных выкидышей, соответственно, при величине $R_{1-4} < 1$ - судят об отсутствии риска развития вышеописанных состояний.

Недостатками известного способа являются - отсутствие в перечне регистрируемых данных, объективно отражающих гормональное обеспечение репродуктивной функции, а также невозможность прогнозирования репродуктивного здоровья с учетом индивидуальных особенностей женщин фертильного возраста.

Целью заявленной мною работы является повышение достоверности и точности прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья.

Поставленная цель достигается способом прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин, заключающийся в определении анамнестических, медико-биологических показателей женщин, расчёте диагностических показателей риска, причем в качестве прогностического показателя используют уровень стероидного гормона - кортизола, который определяют методом твердофазного иммуноферментного анализа крови, полученный результат сравнивают с маркером гормонального сдвига, ассоциированного с нарушением репродуктивного здоровья, и при уровне кортизола равному ≥ 254 нмоль/л, женщину относят к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья.

Для определения нарушений репродуктивного здоровья, основанный на анализе гормонального статуса с выделением наиболее значимых гормонов, по значению которых можно осуществить прогноз группы риска с нарушением репродуктивного здоровья, были исследованы 85 женщин, которые были разделены на следующие группы: 1гр. из 28 женщин - контрольная группа с сохранной репродуктивной функцией; 2гр. 27 женщин с признаками нарушения репродуктивной функции.

При получении характеристик гормонального статуса дают оценку показателям гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и кортикостероидной систем у женщин. Изучают концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4); стероидного гормона - кортизола.

Женщины были обследованы в соответствии с рекомендациями по лабораторному исследованию женских половых гормонов натошак, с 8 до 10 часов утра. Забор венозной крови проводили в процедурном кабинете в объеме 10 мл трехкратно, через каждые 30 минут. После получения сыворотки крови, её образцы хранят при -20°C.

Уровень гормонов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы иммобилизованных моноклональных антител и других реактивов производства DRG (DRG - Diagnostic Reagent Group - это производитель реактивов для диагностики. и комплекта аппаратуры (планшетный фотометр «OPSYS MR» (ридер) фирмы «THERMOLABSYSTEMS», планшетный вошер ПП2-428 фирмы «ИММЕДТЕХ», принтер «EPSON»)) в соответствии с инструкциями по применению приборов и реактивов. Обработку результатов проводили в автоматическом режиме с помощью прибора DRGELIZAMAT с его компьютерным обеспечением DRGRegressionProgram.

Признак сохранности или нарушения репродуктивного здоровья использовали как основу для проведения дискриминантного анализа. Информативные показатели такого разграничения, ранжированные по величине стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции (СККДФ), представлены в таблице 1. За условную величину СККДФ, при которой признак считался высоко информативным, приняты значения этого коэффициента выше 0,5.

При изучении гормонального статуса выявлены маркеры риска нарушения репродуктивного здоровья женщин. К их числу относились уровни гормонов щитовидной железы и надпочечников. Далее все названные гормоны были апробированы нами в качестве маркеров гормональных нарушений репродукции женщин. Для этого определяли 95% доверительные интервалы каждого из информативных гормонов, чтобы определить диапазоны их величин, в которых они проявляют себя как маркеры, а затем устанавливалась степень их прогностической значимости путем построения ROC-кривых и вычисления AUROC, как это показано на рисунках 1-6.

У женщин, относящихся с нарушениями репродуктивной функции наблюдалось снижение уровней гормонов щитовидной железы. Степень такого снижения во всех случаях носила достоверный характер (табл. 1).

Таблица 1. Уровень гормонов щитовидной железы и кортизола у женщин по группам исследования

	Группа 1	Группа 2	
Тире-отроп-ный гормон (мМЕ/л)	1,6 [0,7; 2,5]	0,6 [0,1; 1,9]	<0,001
Общий Т3 (нмоль/л)	2,1 [0,1; 3,4]	1,5 [0,5; 2,9]	0,028
Общий Т4 нмоль/мл)	100,1 [97,6; 102,6]	80,1 [78,3; 83,5]	<0,001
Кортизол (нмоль/л)	250,6 [246,8; 331,0]	340,0 [336,8; 350,0]	<0,001
Примечание: р1 - вероятность различий в группах 1		и 2; серым цветом обозначена	
достоверность различий (р<0,05) по критерию Манна-Уитни			

Что касается гормона надпочечников кортизола, то его содержание в крови женщин было выше в 1,5 раза в случае принадлежности женщины к нарушениям репродуктивной функции.

Для того, чтобы определить какие изменения функций щитовидной железы и надпочечников могут служить маркерами нарушений репродукции в указанных группах, как и в других случаях, определялись 95% доверительные интервалы и выполнялось построение ROC-кривой с расчетом величины AUROC. Данные таких исследований представлены на рисунках 1-4.

На рис. 1 представлены доверительные интервалы и ROC- кривая для уровней тиреотропного гормона в различных группах женщин, принадлежащих к таджикской популяции. Было установлено, что по уровню 95% доверительного интервала тиреотропного гормона отличалась в сторону понижения у женщин, у которых при анализе акушерского анамнеза были выявлены нарушения репродуктивной функции, но степень отличий была умеренной, поскольку AUROC составляла 0,720, при этом все отклонения, как и в других случаях, происходили в рамках референсных значений показателя.

На рис. 2, содержание общего трийодтиронина в крови вряд ли может претендовать на роль маркера возможных нарушений репродуктивной функции, поскольку этот показатель демонстрировал только низкую прогностическую значимость (AUROC = 0,562).

На рис.3 показатели интервала уровня общего тироксина в крови женщин исследуемых групп и ROC-кривая прогностического значения теста

На рис.4 уровень кортизола как маркер нарушения репродуктивного здоровья показан очень высоким, что означает его прогностическую значимость, которая определяется величиной AUROC, равной 0,933, в зоне значений выше 254 нмоль/л.

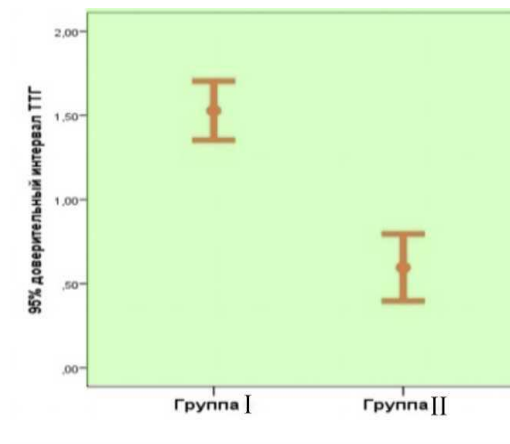
Таким образом, несмотря на достоверные различия в концентрации тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы и кортизола после определения 95% доверительного интервала, построении

ем ROC-кривой с расчетом величины AUROC только концентрация кортизола может служить прогностическим маркером нарушения репродуктивной функции у женщин.

Формула изобретения

Способом прогнозирования нарушений репродуктивного здоровья у женщин, заключающийся в определении анамнестических, медико-биологических показателей женщин, расчёте диагностических показателей риска, отличающийся тем, что в качестве прогностического показателя используют уровень стероидного гормона – корти-

зола, который определяют методом твердофазного иммуноферментного анализа крови, полученный результат сравнивают с маркером гормонального сдвига, ассоциированного с нарушением репродуктивного здоровья, при уровне кортизола равному ≥ 254 нмоль/л, женщин относят к группе риска по нарушению репродуктивного здоровья.



ROC Кривые

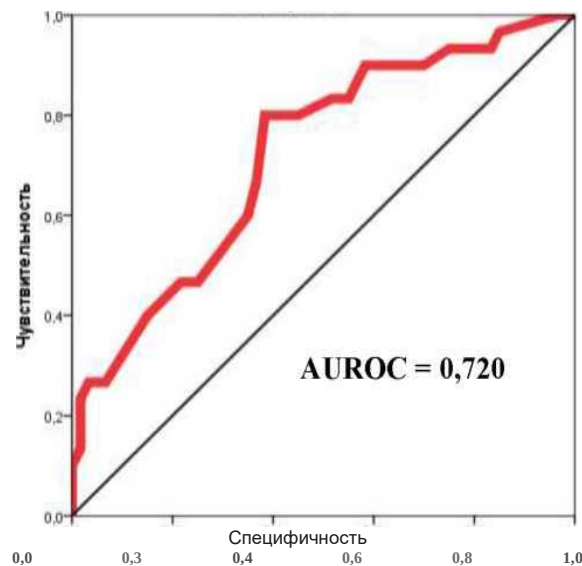


Рис. 1

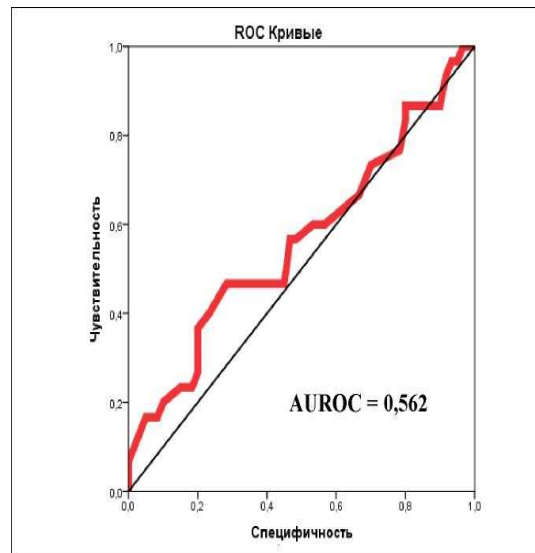
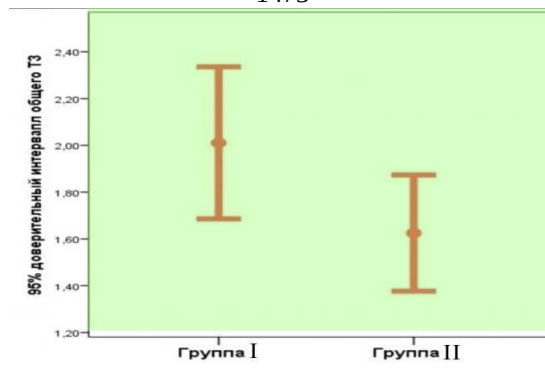


Рис. 2

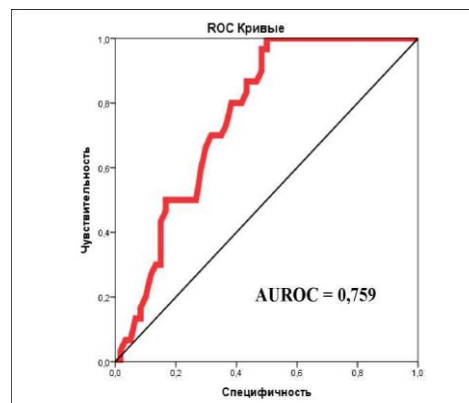
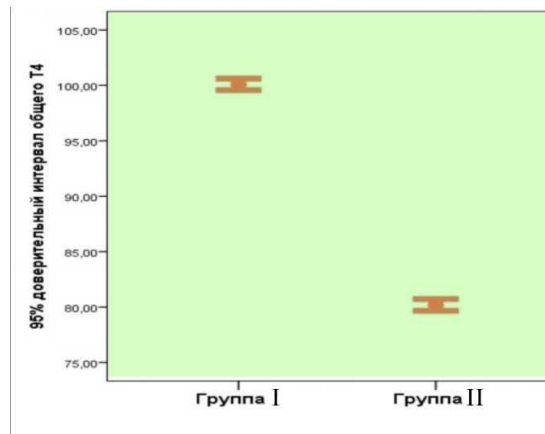


Рис. 3

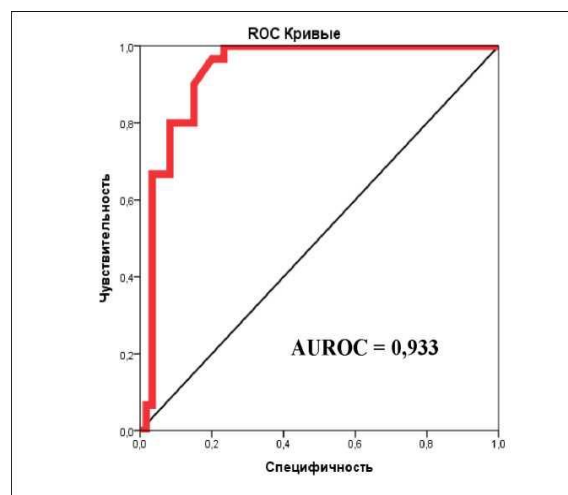
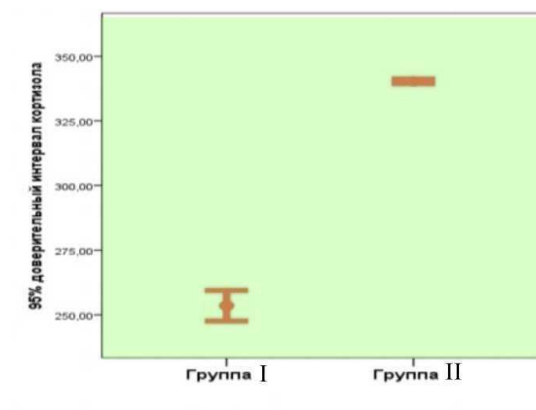


Рис. 4

Компьютерный набор: Ризоева С.Р.