



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61B 6/00 (2021.05); A61B 5/055 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2020139910, 03.12.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.12.2020

Дата регистрации:
21.10.2021

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 03.12.2020

(45) Опубликовано: 21.10.2021 Бюл. № 30

Адрес для переписки:
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская
линия, 3, ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта",
Научная часть

(72) Автор(ы):
Орехова Екатерина Константиновна (RU),
Коган Игорь Юрьевич (RU),
Жандарова Ольга Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
"Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: MARGIT DUEHOLM Uterine
adenomyosis and infertility, review of
reproductive outcome after in vitro fertilization
and surgery. Nordic Federation of Societies of
Obstetrics and Gynecology, Acta Obstetrica et
Gynecologica Scandinavica. 2017, N96, P. 715-726.
Раздел: Effect of adenomyosis on reproductive
outcome. Абзац. 4-6. RU 2617247 C1, (см.
прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ БЕЗ ВНУТРИМАТОЧНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И РОДОВ.

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и гинекологии. Перед планированием беременности определяют максимальную толщину соединительной зоны между эндометрием и миометрием по данным магнитно-резонансной томографии. Прогнозируют неблагоприятный репродуктивный исход в 60% случаев при пороговом значении максимальной толщины соединительной зоны 9,1 мм, 70% - 10,2 мм, 80% - 11,5 мм, 90% - 13,5 мм соответственно, при этом используют формулу:

$P = [1/1 + \exp(3,48 - 0,42 \times X)] \times 100\%$, где P - вероятность неблагоприятного репродуктивного исхода в %, X - максимальная толщина соединительной зоны матки, мм. Способ позволяет на стадии планирования беременности прогнозировать неблагоприятный репродуктивный исход у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов в зависимости от толщины соединительной зоны между эндометрием и миометрием. 1 пр., 2 табл., 2 ил.

(56) (продолжение):

24.04.2017. RU 2651762 C1, 23.04.2018. RU 2654685 C1, 21.05.2018. ОРЕХОВА Е.К. и др. Репродуктивные исходы у пациенток с утолщением j-зоны (jz) матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2020, Т.69(5), С.69-75. YOO-MINKIM et al. Uterine wall thickness at the second trimester can predict subsequent preterm delivery in

R U 2 7 5 7 7 5 5 C 1

R U 2 7 5 7 7 5 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 6/00 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61B 6/00 (2021.05); A61B 5/055 (2021.05)

(21)(22) Application: **2020139910, 03.12.2020**

(24) Effective date for property rights:
03.12.2020

Registration date:
21.10.2021

Priority:

(22) Date of filing: **03.12.2020**

(45) Date of publication: **21.10.2021 Bull. № 30**

Mail address:

**199034, Sankt-Peterburg, Mendeleevskaya liniya,
3, FGBNU "NII AGiR im. D.O. Otta", Nauchnaya
chast**

(72) Inventor(s):

**Orekhova Ekaterina Konstantinovna (RU),
Kogan Igor Yurevich (RU),
Zhandarova Olga Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
nauchnoe uchrezhdenie
"Nauchno-issledovatel'skij institut akusherstva,
ginekologii i reproduktologii imeni D.O. Otta"
(RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING REPRODUCTIVE OUTCOME IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS WITHOUT INTRAUTERINE INTERVENTIONS AND CHILDBIRTH.**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to obstetrics and gynecology. Before planning a pregnancy, the maximum thickness of the connective zone between the endometrium and myometrium is determined according to magnetic resonance imaging. An unfavorable reproductive outcome is predicted in 60% of cases with a threshold value of the maximum thickness of the connective zone of 9.1 mm, 70% with 10.2 mm, 80% with 11.5 mm, 90% with 13.5 mm, respectively, using the formula: $P = [1/1 + \exp(3.48 -$

$0.42 \times X)] \times 100\%$, where P is the probability of an unfavorable reproductive outcome, %, X is the maximum thickness of the connective zone of the uterus, mm.

EFFECT: method makes it possible to predict an unfavorable reproductive outcome at the stage of pregnancy planning in patients with adenomyosis without intrauterine interventions and childbirth, depending on the thickness of the connective zone between the endometrium and myometrium.

1 cl, 2 dwg, 2 tbl, 1 ex

RU 2 757 755 C1

RU 2 757 755 C1

Изобретение относится к медицине, а именно, к акушерству и гинекологии, и может быть использовано для прогнозирования неблагоприятного репродуктивного исхода у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов.

Аденомиоз является фактором, оказывающим существенное негативное влияние на реализацию репродуктивной функции [Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Современные возможности диагностики аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней". - 2020. - Т. 69. - № 1. - С.73-80. <https://doi.org/10.17816/JOWD69173-80>]. Ранее считалось, что данное заболевание наблюдается чаще у женщин позднего репродуктивного возраста, с внутриматочными вмешательствами и родами в анамнезе. Это связывалось с механическим повреждением миометрия при внутриматочных вмешательствах, с последующей пенетрацией железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий [Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., Шанина Т.Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия. Эффективная фармакотерапия. – 2015 - №5 - с. 62-68].

В последние годы растет когорта пациенток с бесплодием, не имеющих отягощенного гинекологического анамнеза, но с нарушением экоструктуры миометрия, соответствующей аденомиозному поражению органа [Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. "Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility?" *Fertility and Sterility*, vol. 102, no. 3, pp.802-e1, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.0281>.

До настоящего времени нет ясного понимания того, каким образом аденомиоз влияет на фертильность, не определены предикторы неблагоприятного исхода беременности при наличии заболевания. Одним из признаков заболевания является утолщение так называемой J-зоны, JZ (Junctional zone) - соединительной зоны между эндометрием и миометрием, визуализация которой возможна с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Современные возможности диагностики аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. - 2020. - Т. 69. - № 1. - С.73-80. <https://doi.org/10.17816/JOWD69173-80>].

Соединительная зона матки представляет собой внутренний слой миометрия, подлежащий к эндометрию. В отечественных и зарубежных исследованиях опубликованы данные об утолщении соединительной зоны более, равном 8 мм, как о признаках заболевания, однако влияние соответствующих признаков на фертильность не определено однозначно [Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. *An MRI study. Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(4): 917-32. doi:10.1007/s00404-014-3437-8].

Работы, посвященные пороговым величинам биометрических показателей соединительной зоны, оказывающих влияние на фертильность, - единичны.

Известна работа Piver, P. (Piver, P., 2005. Uterine factors limiting ART coverage. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 34, 5S30-5S33), где сообщается о том, что толщина соединительной зоны матки является наилучшим отрицательным прогностическим фактором имплантационных неудач в циклах ЭКО. У пациенток с толщиной соединительной зоны менее 10 мм частота беременности составила 45%, при толщине 10-12 мм и более 12 мм, 16% и 5%, соответственно.

Известно исследование Maubon A. et al., при котором получены данные о корреляции между толщиной соединительной зоны и количеством неудач в циклах ЭКО. Частота имплантационных неудач составила 95,8% для пациентов с увеличением средней толщины соединительной зоны более 7 мм и увеличением максимальной толщины соединительной зоны более 10 мм, сравнению с 37,5% у пациентов других групп

независимо от причины бесплодия, $p < 0,0001$ [Maubon C. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: A predictor of in vitro fertilization implantation failure, J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol.36, No. 3: 611-618, June 2010].

Исследования, посвященные влиянию трансформации соединительной зоны на фертильность, не учитывают этиологический фактор изменений соединительной зоны, так как у пациенток с внутриматочными вмешательствами и родами, трансформация соединительной зоны является закономерной. Нет исследований по изучению изменений толщины соединительной зоны у пациенток без внутриматочных вмешательств и родов в анамнезе и по оценке влияния этих изменений на фертильность. Не разработаны прогностические критерии реализации репродуктивной функции у таких пациенток.

Техническим результатом изобретения является прогнозирование неблагоприятного репродуктивного исхода у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов на стадии планирования беременности, с учетом этиологического фактора заболевания.

Указанный технический результат достигается в способе прогнозирования репродуктивного исхода у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов, в котором перед планированием беременности определяют максимальную толщину соединительной зоны между эндометрием и миометрием по данным МРТ и прогнозируют неблагоприятный репродуктивный исход в 60% случаев при пороговом значении максимальной толщины соединительной зоны 9,1 мм, 70% - 10,2 мм, 80% - 11,5 мм, 90% - 13,5 мм соответственно, при этом используют формулу:

$$P = [1 / (1 + \exp(3,48 - 0,42 * X))] (100\%)$$

где: P - вероятность неблагоприятного репродуктивного исхода, %;

X - максимальная толщина соединительной зоны матки, мм.

Способ иллюстрируется фиг. 1-2., где на фиг. 1 представлена ROC-кривая для модели прогнозирования неблагоприятного репродуктивного исхода беременности у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов в анамнезе по величине максимальной толщины соединительной зоны матки; на фиг. 2 - толщина соединительной зоны матки по данным МРТ.

Изобретение основано на проспективном исследовании, в которое были включены 58 пациенток в возрасте 22-34 лет без внутриматочных вмешательств и родов в анамнезе, с ультразвуковыми признаками аденомиоза, планировавших беременность.

Критерии исключения: наличие миоматозного узла, деформирующего полость матки и/или достигающего диаметра 30 мм и более; гипергонадотропная недостаточность функции яичников; мужской фактор бесплодия, требующий применения технологии ICSI.

С помощью МРТ определена максимальная толщина соединительной зоны - измерение производится в наиболее утолщенной части соединительной зоны. Репродуктивные исходы оценены через 12 месяцев наблюдения. Оценено влияние толщины соединительной зоны на вероятность неблагоприятного репродуктивного исхода (самопроизвольного выкидыша/бесплодия). Частота бесплодия составила 56,9%; самопроизвольного выкидыша - 6,9%.

Для прогнозирования вероятности возникновения неблагоприятного репродуктивного исхода использована логит-модель (бинарная регрессия); для оценки качества бинарной классификации были построена ROC-кривая и вычислена площадь под кривой AUC (фиг.).

По результатам регрессионного анализа вычислены коэффициенты в формуле для вычисления вероятности неблагоприятного репродуктивного исхода (выкидыша/

бесплодия) с использованием показателя максимальной толщины соединительной зоны матки (по данным МРТ) у пациенток без внутриматочных вмешательств и родов. Так же определены пороговые величины максимальной толщины для вероятностей неблагоприятного исхода 60-90% (табл.). Ранее никто не публиковал подобные данные, есть данные только о том, что увеличение толщины соединительной зоны повышает вероятность неблагоприятного исхода.

Таблица 1

Вероятность Р	Толщина соединительной зоны матки, мм	p
60%	9,11	<0,05
70%	10,2	<0,05
80%	11,5	<0,05
90%	13,5	<0,05

Способ осуществляют, например, следующим образом.

У пациентки с установленным аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов перед планированием беременности определяют по данным МРТ толщину соединительной зоны матки. Магнитно-резонансное обследование проводят во вторую фазу менструального цикла при мочевом пузыре после приема дротаверина 40 мг. Для заполнения оценки соединительной зоны выполняют последовательности взвешенных изображений по T2 и T2 с жироподавлением, аппарат - Siemens, Avanto, 2008 г., Германия. Используют параметры МР-изображений, приведенные в табл.2

Таблица 2

Параметры МР- изображений	T2	T2 fs	T2 ax(optional)
Матрица сканирования	256x320	256x320	256x320
Толщина среза, мм	4	4	3
Размер вокселя, мм	0,9x0,7x4	0,9x0,7x4	0,9x0,7x3
Полоса пропускания, Гц/пиксель	161	161	161
Количество срезов	25	25	20
Зазор между срезами, мм	1,2	1,2	0,9
TE, мс	84	84	75
TR, мс	4540	4750	4000
FA, град	150	150	150
Турбофактор	14	13	14
Время между эхо, мс	12	12	12,5
Количество усреднений	3	3	3

Прогнозируют неблагоприятный репродуктивный исход в зависимости от измеренной толщины (X) соединительной зоны по формуле:

$$P = [1 / 1 + \exp(3,48 - 0,42 \times X)] \times 100\%$$

Способ иллюстрируется клиническим примером.

Пациентка М., 31 года обратилась для планирования беременности. В анамнезе: менархе с 11 лет, менструации болезненные с менархе, 5-6 баллов по ВАШ. Наличие предыдущих беременностей, внутриматочных вмешательств отрицает, гинекологический анамнез не отягощен, наследственность не отягощена, соматические заболевания отрицает.

При проведении УЗИ малого таза на 22 день менструального цикла, выявлены

ультразвуковые признаки аденомиоза: асимметрия стенок матки с преобладанием толщины задней стенки (передняя стенка 8,8 мм, задняя 20,8 мм), диффузные изменения структуры миометрия, М-эхо 7,5 мм, эндометрий секреторного типа, желтое тело в правом яичнике диаметром 20,1 мм). Уровень прогестерона на 22 день менструального цикла - 42,8 нмоль/л. Предоставляет результаты обследования: гистеросальпинография, выполненная рентгенологическим методом в предыдущем менструальном цикле: обе маточные трубы свободно проходимы, спермограмма мужа: нормозооспермия, MAR-test негативен.

Пациентке рекомендовано выполнение МРТ матки, по результатам которого максимальная толщина соединительной зоны матки составила 10,8 мм (фиг.2).

Выполнен расчет вероятности неблагоприятного исхода по формуле:

$$P = [1 / (1 + \exp(3,48 - 0,42 \times X))] \times 100\%$$

$$P = [1 / (1 + \exp(3,48 - 0,42 \times 10,8))] \times 100\% = 1 / (1 + 0,37) = 0,73 \times 100\% = 73\%$$

В течение 12 месяцев от момента наблюдения беременность не наступила.

Способ позволяет на стадии планирования беременности прогнозировать неблагоприятный репродуктивный исход у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов в зависимости от толщины соединительной зоны между эндометрием и миометрием.

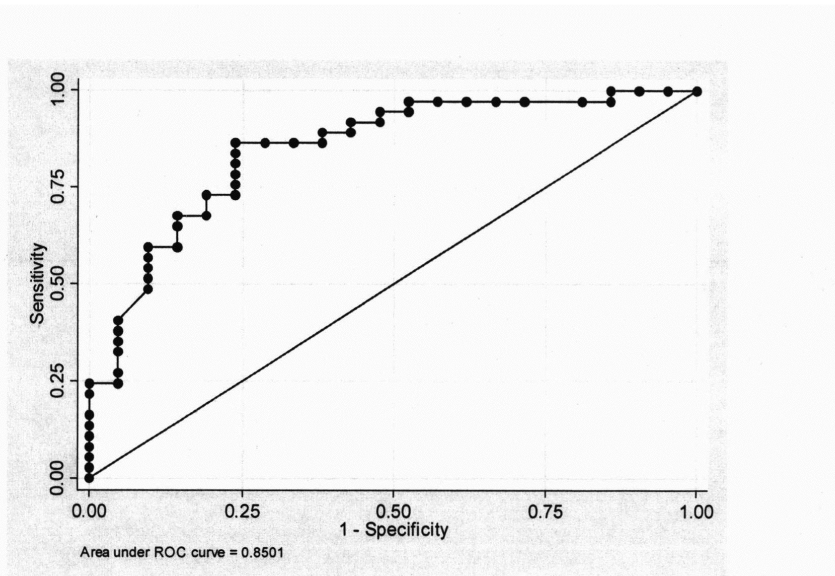
(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования репродуктивного исхода у пациенток с аденомиозом без внутриматочных вмешательств и родов, отличающийся тем, что перед планированием беременности определяют максимальную толщину соединительной зоны между эндометрием и миометрием по данным магнитно-резонансной томографии и прогнозируют неблагоприятный репродуктивный исход в 60% случаев при пороговом значении максимальной толщины соединительной зоны 9,1 мм, 70% - 10,2 мм, 80% - 11,5 мм, 90% - 13,5 мм соответственно, при этом используют формулу:

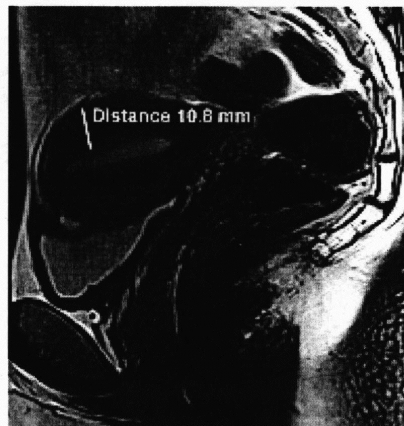
$$P = [1 / (1 + \exp(3,48 - 0,42 \times X))] \times 100\%$$

где P - вероятность неблагоприятного репродуктивного исхода, %

X - максимальная толщина соединительной зоны матки, мм.



ФИГ. 1



ФИГ. 2