

На правах рукописи

Червов Виталий Олегович

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
ЭНДОМЕТРИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОЦЕНКИ УРОВНЯ
АНТИТЕЛ К ЭНДО- И ЭКЗОБИОТИКАМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Артымук Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Дубровина Светлана Олеговна - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кулешов Виталий Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___»_____ 2019 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru/ru/>

Автореферат разослан «___»_____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Мустафина Лилия Рамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз поражает от 6% до 10% женщин репродуктивного возраста, и является наиболее частой причиной синдрома хронической тазовой боли [Rogers P.A.W. et al., 2017].

Эндометриоз оказывает существенное влияние на качество жизни многих пациентов, вызывая не только патогномичные симптомы заболевания, но и негативное эмоциональное воздействие в связи с риском рецидива заболевания и неопределенностью в отношении повторных операций или долгосрочной медикаментозной терапии [Moradi M. et al., 2014].

Задержка в диагностике является серьезной проблемой для своевременного начала лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Лечение часто не начинается до тех пор, пока болезнь не прогрессирует в течение многих лет. Задержка в диагностике и раннем начале лечения обусловлена, в частности, отсутствием неинвазивных диагностических тестов для выявления эндометриоза [Dunselman G.A.J. et al., 2014].

Характер индивидуальных предрасполагающих факторов для развития эндометриоза остается неясным [Greene A.D. et al., 2016].

В настоящее время установлена взаимосвязь между ксенобиотиками и эндометриозом [Buck Louis G.M. et al., 2006; Crain D.A. et al., 2008; Smarr M.M. et al., 2016]. Влияние ксенобиотиков на развитие НГЭ обусловлено их биологическим действием, включая способность изменять синтез половых гормонов, модулировать их рецепторы и действовать как агонисты или антагонисты стероидных гормонов [Smarr M.M. et al., 2016].

Однако в современной литературе недостаточно информации о роли ксенобиотиков, в частности, полициклических ароматических углеводов, как наиболее распространенных токсикантов, в патогенезе НГЭ, что диктует необходимость проведения комплексного исследования для выявления факторов риска и иммунологических маркеров НГЭ.

Степень разработанности темы

Изучены различные клинико-анамнестические и экологические факторы риска развития НГЭ [Saha R. et al., 2017]. Проведен ряд исследований об участии ксенобиотиков в патогенезе эндометриоза [Gore A.C. et al., 2015]. Однако отсутствуют неинвазивные методы диагностики и прогнозирования данного заболевания. Недостаточно данных о возможности прогнозирования НГЭ на основе клинико–анамнестических и иммунологических показателей [Surrey E. et al., 2017].

Таким образом, роли антител (АТ) к эстрадиолу (ЭС), прогестерону (ПГ) и бензо[а]пирену (БП), изучение гормональных и иммунологических особенностей у женщин с НГЭ, создание комплексной компьютерной системы прогнозирования эндометриоза позволит более дифференцировано подходить к формированию группы риска для проведения профилактических мероприятий и расширенного мониторинга. Персонифицированный подход, в свою очередь, будет способствовать предупреждению развития заболевания, своевременному началу медикаментозной терапии и адекватному отбору на оперативное вмешательство.

Цель исследования – разработать систему прогнозирования наружного генитального эндометриоза на основании определения антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену.

Задачи исследования:

1. Установить клинико-анамнестические особенности у пациенток с гистологически верифицированным наружным генитальным эндометриозом.
2. Определить уровень антител к стероидным гормонам (прогестерону, эстрадиолу) и к гормоноподобному ксенобиотику – бензо[а]пирену у женщин с наружным генитальным эндометриозом.
3. Выявить взаимосвязь между содержанием эндо- и экзобиотиков, клиническими проявлениями эндометриоза и степенью его распространенности.
4. Оценить факторы риска наружного генитального эндометриоза.
5. Разработать комплексную компьютерную программу прогнозирования наружного генитального эндометриоза, внедрить, оценить ее эффективность.

Научная новизна

Расширены представления о патогенезе и факторах риска наружного генитального эндометриоза.

Впервые выявлено, что клинико-anamнестическими факторами риска эндометриоза является активное и пассивное курение.

Впервые установлено, что иммунологическими особенностями женщин с диагностированным эндометриозом являются наличие повышенного уровня антител класса IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и ксенобиотику бензо[а]пирену.

Обнаружено отсутствие взаимосвязи между данными показателями и степенью тяжести клинических проявлений, а также распространенностью эндометриоза.

Впервые выявлено, что факторами риска наружного генитального эндометриоза являются наличие антител IgA-бензо[а]пирен, IgA-эстрадиол, IgA-прогестерон > 5 УЕ, антител IgG-бензо[а]пирен, IgG-эстрадиол > 9 УЕ и IgG-прогестерон > 8 УЕ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы состоит в установлении клинико-анамнестических и иммунологических особенностей женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Установлено, что клинико – анамнестическими особенностями женщин с НГЭ являются: низкая масса тела (ИМТ < 22 кг/м²), активное и пассивное курение, отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы и эндометриозу, раннее наступлением менархе (< 13 лет), короткий менструальный цикл (< 28 дней), длительные (> 5 дней), обильные и болезненные менструации, ранний половой дебют (< 18 лет). Иммунологическими маркерами наружного генитального эндометриоза являются: уровни антител IgA–бензо[а]пирен, IgA-эстрадиол, IgA-прогестерон > 5 УЕ, IgG–бензо[а]пирен, IgG-эстрадиол > 9 УЕ, IgG-прогестерон > 8 УЕ.

Обнаружено отсутствие взаимосвязи между стадией эндометриоза и клиническими проявлениями заболевания, а именно, интенсивностью внеменструальных и менструальных болей, а также диспареунией.

Изучены факторы риска развития НГЭ. Установлено, что наиболее чувствительным (64,9%) среди клиничко-анамнестических показателей и иммунологических маркеров является ранее наступление менархе (< 13 лет), а наиболее специфичным (80,0%) - уровень IgG- прогестерон > 9 УЕ.

С помощью метода бинарной логистической регрессии отобраны 8 наиболее значимых факторов, совокупность которых определяет риск развития НГЭ: активное и пассивное курение (наличие курящих лиц при совместном проживании), отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, индекс массы тела < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровень IgG к бензо[а]пирену > 8 УЕ (p=0,019) и IgG к прогестерону > 9 УЕ (p=0,003). Разработана компьютерная программа «Клиничко-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ». При тестировании программы на независимой выборке из 200 женщин чувствительность программы составила 77,5%, а специфичность – 86,9%. Применение комплексной программы прогнозирования НГЭ способствовало ранней диагностике эндометриоза.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование «случай–контроль», где были определены клиничко-анамнестические и иммунологические особенности женщин с наружным генитальным эндометриозом.

С помощью метода бинарной логистической регрессии, на основе полученных данных была разработана компьютерная программа «Клиничко-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», которая в последующем была оценена на независимой выборке.

Внедрение результатов в практику

На основании проведенного исследования разработана компьютерная программа «Клиничко-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ».

Результаты исследования внедрены в работу женских консультаций Кемеровской области и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии им. Профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-anamnestическими особенностями пациенток с наружным генитальным эндометриозом помимо общеизвестных, таких как: низкий индекс массы тела (ИМТ < 22 кг/м²); ранний возраст менархе (< 13 лет); ранний половой дебют < 18 лет; отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы (ОШ=3,1) и эндометриозу (ОШ=3,6); продолжительность менструального цикла менее 28 дней и менструации более 5 дней; болезненные (ОШ=9,6) и обильные (ОШ=2,5) менструации является активное (ОШ=4,2) и пассивное (ОШ=3,1) курение. Интенсивность дисменореи, диспареунии и межменструальных болей не зависит от степени распространения эндометриоза.
2. Пациентки с наружным генитальным эндометриозом характеризуются более высоким уровнем антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену относительно женщин без этого заболевания. Установлено, что факторами риска наружного генитального эндометриоза, является наличие антител IgA-бензо[а]пирен, IgA-эстрадиол, IgA-прогестерон > 5 УЕ, антител IgG-бензо[а]пирен, IgG-эстрадиол > 9 УЕ и IgG-прогестерон > 8 УЕ.
3. Разработанная с применением бинарной логистической регрессии компьютерная программа прогнозирования наружного генитального эндометриоза, основанная на оценке совокупности клинико-анамнестических факторов (активное и пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, индекс массы тела < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи) и двух иммунологических маркеров (IgG-бензо[а]пирен > 8 УЕ и IgG-прогестерон > 9 УЕ), обладает чувствительностью 77,5% и специфичностью 86,9% при апробации на независимой выборке и способствует более ранней диагностике эндометриоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы были доложены на научно–практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Россия, Кемерово, 2017, 2018), региональной научно-практической конференции «Эндометриоз: решенные и нерешенные проблемы» (Россия, Кемерово, 2017), Форуме Университетской Науки - 2017г. «Научное медицинское прогнозирование: Молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (Россия, Москва, 2017), 17th-World Congress of the Academy of Human Reproduction (Италия, Рим, 2017), 26th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Великобритания, Лондон, 2018).

Апробация диссертационной работы проведена на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, 2019).

Публикации по теме диссертации

По материалам выполненных исследований, проведенных на тему диссертации, опубликовано 12 печатных работах, из них 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, зарегистрирована 1 программа прогнозирования для ЭВМ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, содержит 30 таблиц и иллюстрирована 23 рисунками. Работа состоит из 4 глав, введения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 183 источников, из которых 36 - отечественных и 147 - иностранных.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов для включения в исследование, выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных данных и их

результатов. Во всех случаях было проведено хирургическое лечение лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и дизайн исследования

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» (директор – д.м.н. Ликстанов М.И.) с 2016 по 2018 годы и одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 1).

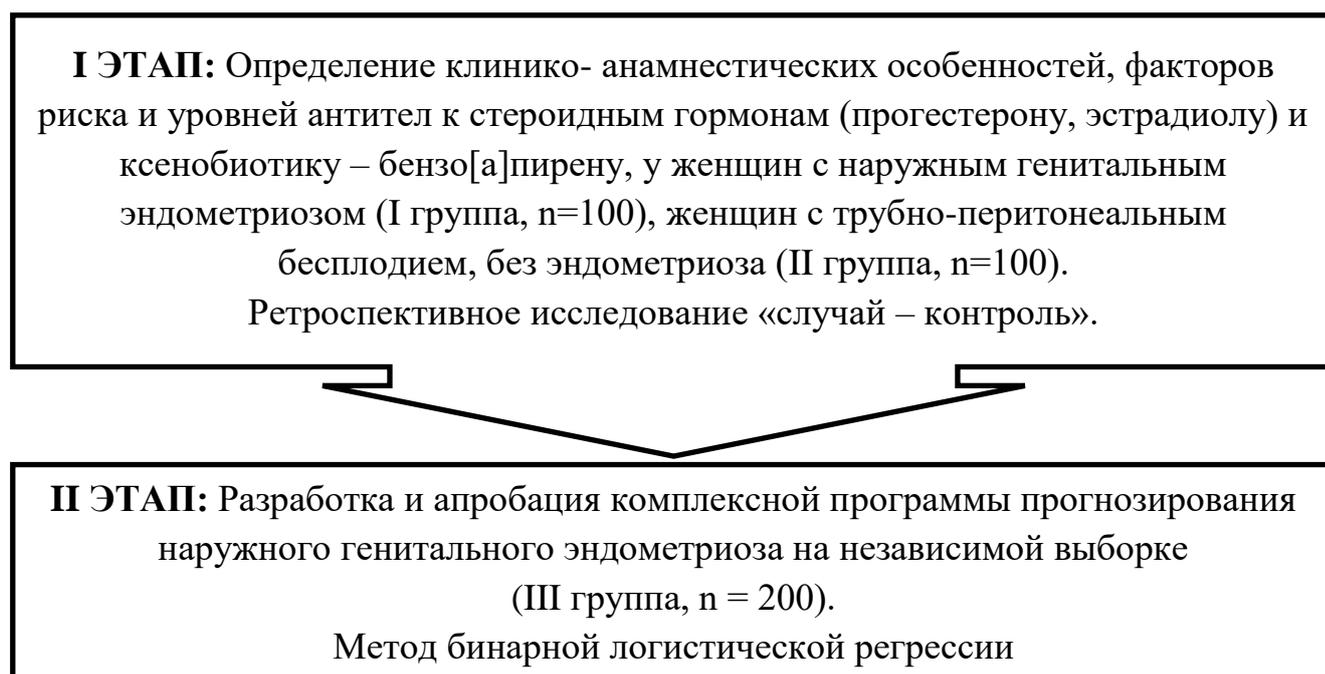


Рисунок 1 – Основные этапы исследования

На **I этапе** работы с целью определения клинико-анамнестических, гормональных, иммунологических особенностей и факторов риска НГЭ проведено ретроспективное исследование случай–контроль (2016–2018 годы). На данном этапе обследовано 100 женщин с диагностированным при помощи лапароскопической операции НГЭ (I группа) и 100 женщин, оперированных по

поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза, у которых во время операции очагов НГЭ выявлено не было (II группа). Произведена оценка уровней гормонов (ЭС, ПГ); АТ к ЭС, – ПГ и БП (n=200).

Критерии включения в I группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); верифицированный интраоперационно диагноз НГЭ, подтвержденный гистологическим исследованием; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из I группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; экстрагенитальный эндометриоз; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); отсутствие очагов НГЭ; бесплодие трубно-перитонеального генеза; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из II группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет, эндометриоз любой локализации; активный воспалительный процесс со стороны органов малого таза; наличие ИППП на момент исследования; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний; острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании.

На **II этапе** на основе полученной информационной базы разработана компьютерная программа прогнозирования НГЭ с использованием бинарной логистической регрессии. Построена модель прогнозирования, основанная на клиничко–anamnestических факторах и иммунологических маркерах. Информативность разработанной программы прогнозирования НГЭ была оценена проспективно на независимой выборке из 200 женщин (III группа).

Критерии включения в III группу: репродуктивный возраст (18-45 лет); добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из III группы: возраст моложе 18 и старше 45 лет; психические заболевания; декомпенсация хронических соматических заболеваний;

острые инфекционные заболевания или обострение их хронических форм; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования

Методы клинического обследования

Для сбора информации проведено интервьюирование 200 женщин. Всем пациенткам проводилось общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое исследования.

Для оценки интенсивности болевого синдрома на всем протяжении менструального цикла (во время и вне менструации, овуляторные боли и во время полового акта), использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Всем пациенткам проведено оперативное лечение с использованием видеоэндоскопического оборудования.

Для оценки тяжести НГЭ и распространённости спаечного процесса была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996).

Полученные данные заносились в единую компьютерную базу.

Эндоскопические методы

Во время лапароскопии обследование органов малого таза проводили в соответствии с методикой Mohamed A. Bedaiwy (2013). Использовалось эндоскопическое оборудование компании «Karl Storz» (Германия). Оперативное лечение выполняли под эндотрахеальным наркозом.

Морфологические методы

Очаги эндометриоза, оболочки эндометриоидных кист подвергались микроскопическому исследованию.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (руководитель – к. м. н. А.Ю. Бурого) (n=100).

Иммунологические исследования

Перед проведением анестезиологического пособия производился забор венозной крови. Кровь забиралась на 2-5 день менструального цикла.

Концентрацию ЭС и ПГ определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА–Эстрадиол» и «ИммуноФА–Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению. Определение уровня IgA и IgG АТ к ЭС, ПГ и БП проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) [Глушков А.Н., 2011]. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово (заведующая лабораторией иммунохимии, к.фарм.н. Е.Г. Поленок) (n=400).

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2013 (академическая лицензия Open License 62007606), IBM SPSS Statistics Base Campus Value Unit License v. 24 (лицензионный договор № 20160805-1 от 30.08.2016 с ЗАО «Predictive Solutions»).

Нормальность распределения признака оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Качественные данные исследования представлялись с использованием абсолютных и относительных показателей (доли, %). При нормальном распределении для описания материала исследования использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (δ) признаков, при распределении признака, отличного от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25–й и 75–й квартили).

Проверка статистической гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах по количественным признакам, в случае распределения, отличного от нормального, проводилась с помощью непараметрического критерия Манна Уитни (Mann–Whitney U–test) при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) - критерий χ^2 Пирсона.

В случае, когда одно из ожидаемых значений составляет от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный

метод Фишера. При критическом уровне значимости $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми. При использовании точного метода Фишера значение, полученное в ходе расчета критерия, соответствует точному значению уровня значимости p .

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения НГЭ применяли величину отношения шансов (ОШ).

Взаимосвязи между уровнями специфичных АТ к БП, –ЭС, –ПГ оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена ρ (при распределении признака, отличного от нормального).

Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ и рассчитаны величины AUC, характеризующие прогностическую значимость показателей [Реброва О.Ю., 2002].

Программа прогнозирования была построена с использованием метода бинарной логистической регрессии, прогностическую ценность определяли с помощью оценки чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-anamnestические факторы риска формирования НГЭ

Проведена оценка 83 клинико-anamnestических показателей, установлено что статистически значимое влияние на риск развития НГЭ оказывает 11 факторов: низкая масса тела ($\text{ИМТ} < 22 \text{ кг/м}^2$), активное и пассивное курение, отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы и эндометриозу, раннее наступлением менархе (< 13 лет), короткий менструальный цикл (< 28 дней), длительные (> 5 дней) обильные и болезненные менструации, ранний половой дебют (< 18 лет).

Уровень стероидных гормонов и антител к ним и гормоноподобному ксенобиотику – бензо[а]пирену у женщин с НГЭ

Проведен анализ уровней эстрадиола, прогестерона и антител Ig классов А и G к данным гормонам и бензо[а]пирену у 100 пациенток I группы (женщины с гистологически верифицированным эндометриозом) и у 100 женщин II группы (женщины без эндометриоза).

Количественные данные уровней стероидных гормонов и антител Ig классов А и G к ЭС, ПГ и БП у женщин I и II групп представлены в таблице 1.

Таблица 1– Уровни IgA и IgG к ЭС, ПГ, БП и стероидных гормонов в исследуемых группах

Антитела (УЕ) / Гормоны (нмоль/л)	I группа (n=100)		II группа (n=100)		P
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	
IgA-БП	6,0	3,9-7,5	3,9	2,5-5,5	<0,001
IgA-ЭС	5,1	3,3-7,5	3,4	2,6-4,9	<0,001
IgA-ПГ	4,9	2,8-7,3	3,5	2,1-5,3	<0,001
IgG-БП	9,8	5,8-14,3	6,1	3,2-8,3	<0,001
IgG-ЭС	9,2	5,8-13,0	6,1	3,9-8,4	<0,001
IgG-ПГ	8,3	4,5-12,7	4,7	2,8-6,9	<0,001
ЭС	491,8	274,4-643,8	518,2	277,4-739,2	0,349
ПГ	1,1	0,7 - 3,9	1,7	0,8-5,3	0,284

У женщин с НГЭ выявлены статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,001$). При этом уровни стероидных гормонов в исследуемых группах не имели статистически значимых различий.

С помощью ROC–анализа определены критические значения – границы между нормой и патологией на основании полученных данных уровней антител к стероидным гормонам и бензо[а]пирену (таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости низких (\leq) и высоких ($>$) уровней АТ к БП, ЭС и ПГ у женщин I и II групп

Антитела (УЕ)	I группа (n=100)	II группа (n=100)	$\chi^2 / (P)$	ОШ [95%ДИ]	AUC
------------------	---------------------	----------------------	----------------	---------------	-----

	Абс.	%	Абс.	%			
IgA-БП ≤5	41	41,0	68	68,0	13,6	0,3 [0,2-0,6]	0,72
IgA-БП >5	59	59,0	32	32,0	(<0,001)	3,1 [1,7-5,5]	
IgA-ЭС ≤5	49	49,0	76	76,0	14,4	0,3 [0,2-0,6]	0,68
IgA-ЭС >5	51	51,0	24	24,0	(<0,001)	3,3 [1,8-6,0]	
IgA-ПГ ≤5	50	50,0	71	71,0	8,4	0,4 [0,2-0,7]	0,69
IgA-ПГ >5	50	50,0	29	29,0	(0,004)	2,4 [1,4-4,4]	
IgG-БП ≤9	48	48,0	84	84,0	27,3	0,2 [0,1-0,3]	0,74
IgG-БП >9	52	52,0	16	16,0	(<0,001)	5,7 [2,9-11,0]	
IgG-ЭС ≤9	47	47,0	80	80,0	22,1	0,2 [0,1-0,4]	0,73
IgG-ЭС >9	53	53,0	20	20,0	(<0,001)	4,5 [2,4-8,5]	
IgG-ПГ ≤8	46	46,0	87	87,0	35,9	0,1 [0,1-0,3]	0,77
IgG-ПГ >8	54	54,0	13	13,0	(<0,001)	7,9 [3,9-15,9]	

Пороговые значения для АТ IgA–БП, -ЭС, -ПГ составили > 5 УЕ, для АТ IgG–БП, -ЭС > 9 УЕ, а для IgG– ПГ > 8 УЕ.

Для выявленных пороговых значений уровней АТ к стероидным гормонам и БП рассчитаны величины АUC и ОШ. Значение АUC варьируется от 0,68 до 0,77, что является хорошим классификатором и имеет высокий прогностический потенциал, а величина ОШ от 2,4 до 7,9 свидетельствует о том, что повышенный уровень АТ класса IgA и IgG к ЭС, ПГ и БП – являются иммунологическими маркерами НГЭ.

Комплексная программа прогнозирования НГЭ

Разработана программа, включающая клиничко-anamнестические и иммунологические факторы «Клиничко-anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ». В результате анализа факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии были определены 8 наиболее значимых: активное курение, пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по РМЖ, ИМТ < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, первичная дисменорея, IgG-БП и IgG-ПГ.

Результаты бинарной логистической регрессии в рамках прогнозирования развития НГЭ представлены в таблице 3.

Таблица 3- Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей развитие НГЭ

Показатель	В	Станд. ошибка	Вальд.	Р
Курение	-1,664	0,655	6,449	0,011
Пассивное курение	-1,615	0,508	10,130	0,001
Наследственный анамнез РМЖ	-1,723	0,740	5,423	0,020
ИМТ < 22 кг/м ²	-1,659	0,479	12,021	0,001
Возраст менархе < 13 лет	-1,415	0,446	10,054	0,002
Первичная дисменорея	-2,477	0,483	26,308	<0,001
IgG-БП > 8 УЕ	-1,374	0,584	5,536	0,019
IgG-ПГ > 9 УЕ	-1,670	0,562	8,838	0,003
Константа	4,398	0,650	45,859	<0,001

Программа, основанная на определении клиничко–анамнестических факторов и иммунологических маркеров «Клиничко-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», обладала чувствительностью - 82,0% и специфичностью - 82,0%.

На рисунке 2 приведен сравнительный анализ информативности клиничко-анамнестических и иммунологических факторов для прогнозирования НГЭ.

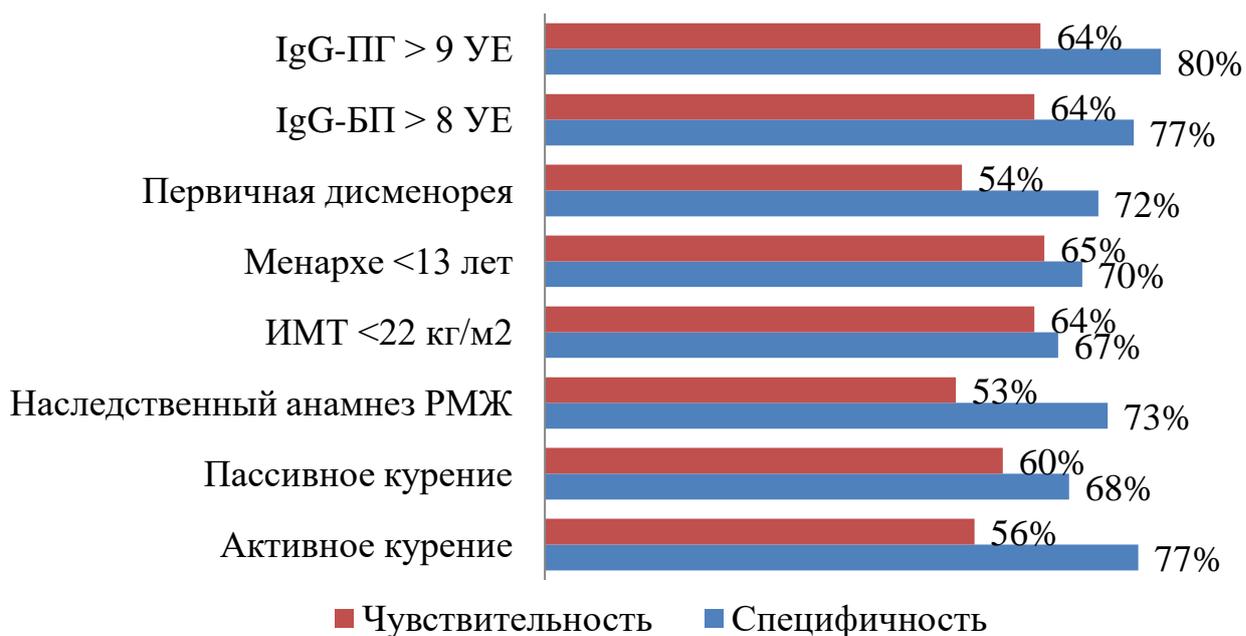


Рисунок 2– Сравнительная характеристика информативности прогнозирования НГЭ на основе отдельных клинико-анамнестических и иммунологических факторов

Программа «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» тестирована на независимой выборке (200 женщин), чувствительность прогнозирования развития НГЭ составила 77,5%, а специфичность – 86,9%.

Дополнительно, у пациенток с верифицированным диагнозом НГЭ (n=52) из группы независимой выборки, были оценены временные интервалы между временем появления первых симптомов заболевания, временем первого обращения за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза НГЭ. Временной интервал от появления жалоб до обращения к врачу составил 1,5 года (25й квартиль=1,0 год, 75й квартиль=3,0 года). От первого обращения к врачу до установления диагноза – 0,5 лет с интерквартильным размахом 0,5-1,0 года. Временной интервал от появления жалоб до установления диагноза составил 2,0 года с интерквартильным размахом 1,5-3,5 лет. У пациенток I группы, соответственно, 2,0 года (25й квартиль=1,0 год, 75й квартиль=3,0 года) и 3,0 года с интерквартильным размахом 2,0-5,0 лет (p<0,001).

Применение программы прогнозирования НГЭ на независимой выборке, способствовало более ранней диагностике заболевания, за счет уменьшения

временного интервала между первым обращением за медицинской помощью и окончательной верификацией диагноза.

Таким образом, программа прогнозирования развития НГЭ «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ», основанная на определении некоторых клинико-анамнестических и иммунологических факторов, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения группы высокого риска развития НГЭ и более дифференцированному подходу к проведению профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с наружным генитальным эндометриозом характеризуются низким индексом массы тела ($ИМТ < 22 \text{ кг/м}^2$) ($p < 0,001$); ранним возрастом менархе (< 13 лет) и половым дебютом (< 18 лет); активным ($ОШ=4,2$) и пассивным ($ОШ=3,1$) курением; отягощенным семейным анамнезом по раку молочной железы ($ОШ=3,1$) и эндометриозу ($ОШ=3,6$); продолжительностью менструального цикла менее 28 дней ($p=0,002$) и менструации более 5 дней ($p=0,033$); болезненными ($ОШ=9,6$) и обильными ($ОШ=2,5$) менструациями.
2. Иммунологическими особенностями пациенток с наружным генитальным эндометриозом является более высокий уровень антител класса IgA и IgG к половым стероидам (эстрадиолу, прогестерону) и бензо[a]пирену относительно группы сравнения ($p < 0,001$). Пороговые значения для антител IgA–эстрадиол, IgA–прогестерон, IgA–бензо[a]пирен составляют $> 5 \text{ УЕ}$, для антител IgG–бензо[a]пирен, IgG–эстрадиол $> 9 \text{ УЕ}$, а для IgG–прогестерон $> 8 \text{ УЕ}$. Не установлена диагностическая ценность кратности превышения пороговых значений уровней АТ к ЭС, ПГ и БП.
3. Установлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей между уровнем антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензо[a]пирену и стадиями эндометриоза по классификации R-AFS, а также клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза (степень выраженности болевого синдрома согласно визуальной аналоговой шкалы боли). Интенсивность болевого синдрома (дисменореи, межменструальных болей,

диспареунии) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом не зависит от степени распространенности заболевания.

4. С помощью метода бинарной логистической регрессии определены 8 наиболее значимых факторов, совокупность которых определяет риск развития эндометриоза: активное курение ($p=0,011$), пассивное курение ($p=0,001$), отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы ($p=0,020$), индекс массы тела $< 22 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,001$), возраст менархе < 13 лет ($p=0,002$), наличие первичной дисменореи ($p<0,001$), уровень IgG к бензо[а]пирену > 8 УЕ ($p=0,019$) и IgG к прогестерону > 9 УЕ ($p=0,003$).
5. Разработанная компьютерная программа «Клинико–анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» обладает высокой чувствительностью 77,5% и специфичностью – 86,9% на независимой выборке, ее применение способствует более ранней (на 2,5 года) диагностике эндометриоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики развития наружного генитального эндометриоза целесообразно проведение коррекции модифицируемых факторов риска данного заболевания: исключения активного и пассивного курения; нормализация индекса массы тела (22,0-24,9 кг/м^2).
2. Для выявления групп высокого риска по наличию наружного генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста целесообразно применение разработанной компьютерной программы «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ».
3. При выявлении у пациенток 70,0 и более баллов по разработанной компьютерной программе «Клинико-анамнестический и иммунологический прогноз НГЭ» и наличии клинических проявлений наружного генитального эндометриоза (дисменорея, синдром хронических тазовых болей, бесплодие) целесообразно решение вопроса в пользу проведения диагностической лапароскопии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах:

1. Артымук, Н.В. Комбинированное лечение пациенток с эндометриозом и бесплодием с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона и диеногеста/ Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов и др. // Проблемы репродукция. -2016. -№6. -С.93-97.
2. Артымук, Н.В. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста / Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов и др. // Проблемы репродукция. -2017. -№2. -С.61-65.
3. Артымук, Н.В. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, В.О. Червов и др. // Фарматека. -2017. -№12. -С.56-61.
4. Червов, В.О. Факторы риска наружного генитального эндометриоза / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Acta biomedica scientifica. -2018. -Т.3, №3. -С. 54-58.
5. Данилова, Л.Н. Полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом / Л.Н. Данилова, В.О. Червов, Н.В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. -2018; -Т3, №3. -С.88-92.
6. Червов, В.О. Гормонально подобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Мать и Дитя в Кузбассе. -2018. -Т.73, № 2. -С.20-26.
7. Червов, В.О. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с наружным генитальным эндометриозом / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Мать и Дитя в Кузбассе. -2018. -Т.19, № 4. -С.31-36.
8. Артымук Н.В. Пороговые значения антител к эстрогену прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска развития наружного генитального эндометриоза / Н.В. Артымук, В.О. Червов, Л.Н. Данилова, Е.Г. Поленок // Мать и Дитя в Кузбассе. -2019. -Т.20, № 1. -С.26-30.

Тезисы:

9. Artymuk, N., Danilova, L., Chervov, V // Surgical and hormonal treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist and dienogest of infertile women with endometriosis: 17th-World Congress of the Academy of Human Reproduction (Rome, Italy, 2017).
10. Chervov, V., Artymuk, N. Clinical and anamnestic features in women with endometriosis associated infertility / V. Chervov, N. Artymuk // Проблемы медицины и биологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г. Кемерово, 12-13 апреля 2018 г.). - Кемерово, 2018. - С.329.
11. Червов, В.О., Артымук, Н.В., Данилова, Л.Н. Полиморфизм генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова // Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии: материалы VII международной научно-практической конференции. Электронный постер (г. Иркутск, 29-30 июня 2018г.). - Иркутск, 2018.
12. Червов, В.О. Антитела к эндо- и ксенобиотикам у женщин с наружным генитальным эндометриозом / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, Е.Г. Поленок // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии: материалы IX межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье». - Пенза, 2018. - С.3-5.
13. Artymuk, N., Chervov, V., Danilova, L // The role of antibodies to steroid hormones and chemical carcinogen benzo[a]pyrene in women with endometriosis: The 26th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (London. United Kingdom, 2018).

Свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ:

14. Червов В.О. Программа по прогнозированию клинико-анамнестических факторов риска и иммунологических маркеров наружного генитального

эндометриоза («Клинико-anamнестический и иммунологический прогноз НГЭ»)/ В.О. Червов, Н.В. Артымук.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

БП (Bp) – бензо[а]пирен

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

БСА – бычий сывороточный альбумин

ВАШ – визуально-аналоговой шкалы боли

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

МЦ – менструальный цикл

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ПАУ – полициклические ароматические углеводороды

ИППП – инфекции передающиеся половым путем

ПГ (P) – прогестерон

ОМТ – органы малого таза

ПХБ – полихлорированные бифенилы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭВМ – Электронно-вычислительная машина

ЭС (E2) – эстрадиол