На правах рукописи

СОРОЧЕНКО Анжелика Анатольевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград— 2020

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

Научный руководитель:
Новикова Владислава Александровна
Доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:
Озолиня Людмила Анатольевна
Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дубровина Светлана Олеговна
Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской федерации.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » мая 2020 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета на сайте www.volgmed.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного
совета 208.008.10 доктор
медицинских наук, профессор **Селихова Марина Сергеевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сохранение и восстановление фертильности женщины остаётся глобальной задачей современной гинекологии, репродуктологии (Радзинский В.Е., 2018). Состояние здоровья женщин потребовало на государственном и глобальном уровнях разработки мер по оказанию помощи в ситуации репродуктивного выбора, составили одно из направлений «Национальной стратегии» действий в интересах женщин на 2017 - 2022 годы, утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 8 марта 2017 года №410-р.). В 2016 году Европейский региональный комитет ВОЗ на шестьдесят шестой сессии (Копенгаген, Дания) предложил «План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. в Европе – никого не оставить без внимания» (ВОЗ, 2017).

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) известны как угроза для репродуктивного здоровья женщины, часто протекают бессимптомно, при отсутствии инфекции нижних половых путей. Несмотря на то, что ВЗОМТ принято считать характерными для молодых женщин (Селихова М.С., Вдовин С.В., Ильина О.В. и др., 2018; Schindlbeck C, Dziura D, Mylonas I., 2014; Ross J., Guaschino S., Cusini M., 2018), они диагностируется в 1,1% случаев у женщин в возрасте от 16 до 45 лет (Ross J., 2013). Острые воспалительные заболевания придатков матки чаще наблюдаются в возрастной группе 20-25 лет, хронические процессы и их последствия – у женщин 26-40 лет (Озолиня Л.А., Овсепян Н.Р., 2018; Уткин Е.В., Артымук Н.В. Зеленина Е.М., 2018). 20% женщин с ВЗОМТ становятся бесплодными, у 40% развивается хроническая боль. К особенностям современного социума относят так называемые связанные с путешествием инфекции, передающиеся половым путем или сезонные острые воспалительные заболеваний органов малого (Xholli A, Cannoletta M, Cagnacci A., 2014).

Сегодня регламентированы диагностические и лечебные подходы относительно ВЗОМТ (Белокриницкая Т.Е., 2018), известен потенциальный негативный эффект ВЗОМТ на овариальный резерв (ОР) (Cui L., Sheng Y., Sun M.et

al, 2016). До настоящего времени исследуется вклад возраста в функционирование репродуктивной системы (Vidal J.D., 2016), поздний репродуктивный возраст женщины требует особого преимплантационного скрининга для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д. и др., 2018). Сохраняется дискуссия по значимости различных маркеров при оценке ОР у женщин, планирующих беременность или нет, нуждающихся в ВРТ или нет (Войташевский К. В., Симоновская Х. Ю., Руднева О. Д. и др., 2015; Lin P.Y., Huang F.J., Kung F.T. et al., 2014).

Несмотря на то, что воспаление в ткани яичника рассматривается как потенциальный фактор риска преждевременной недостаточности яичников (Jankowska K., 2017), в современных руководствах, касающихся ВЗОМТ, отсутствуют рекомендации по контролю ОР, мерах по его сохранению и профилактике снижения. Сохраняющаяся необходимость в изучении влияния воспалительных заболеваний придатков матки на состояние ОР женщин явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: повысить точность диагностики овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом путем прогнозирования его патологического снижения, определяющего меры по сохранению и реализации репродуктивной функции, профилактике раннего эстрогенодефицита.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-анамнестические особенности пациенток с хроническим сальпингоофоритом в репродуктивном возрасте.
2. Установить дифференцирующие критерии овариального резерва для женщин с хроническим сальпингоофоритом в различные фазы репродуктивного возраста.
3. Выявить корреляционные связи между параметрами овариального резерва и длительностью хронического сальпингоофорита у женщин репродуктивного возраста.
4. Оценить динамику изменения маркеров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом.

5. Выявить и сопоставить связь между маркерами овариального резерва, толщиной железистой ткани молочной железы и диаметром уретры у женщин с хроническим сальпингоофоритом в различные фазы репродуктивного возраста.

6. Разработать модель математического прогноза патологического снижения овариального резерва и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом.

Научная новизна. Расширены представления о патогенезе патологического снижения овариального резерва и риске развития эстрогендефицита в репродуктивном возрасте. Показано, что ХрСО является самостоятельным фактором риска снижения овариального резерва в различные фазы репродуктивного возраста. Установлено, что специфичность ОР у женщин ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста определяют число антральных фолликулов, уровень эстрадиола и АМГ ($p<0,0001$). Установлена влияние ХрСО на отрицательную динамику (в течение 12 месяцев) в показателях овариального резерва в зависимости от возрастной фазы репродуктивного периода. Маркерами, отражающими отрицательную динамику ОР у женщин с ХрСО, являются число АФ и АМГ. Показана линейная и нелинейная связь между маркерами овариального резерва, толщиной железистой ткани молочной железы и диаметром уретры у женщин с ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста. Разработана научная идея, дополняющая знания о негативном влиянии ХрСО на долгосрочный прогноз для женского здоровья с учетом имеющихся представлений о непрерывном «старении» яичников.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые данные о патогенетической роли ХрСО в патологическом снижении овариального резерва в различные фазы репродуктивного возраста. Установлено сочетанное негативное влияние ХрСО на овариальный резерв и органы-мишени женских половых гормонов (железистая ткань молочные железы, уретра). Предложены дифференцирующие критерии ОР у женщин с ХрСО и без него в различные фазы репродуктивного возраста. Обоснована необходимость контроля маркеров овариального резерва у женщин с ХрСО с фертильными планами во все фазы репродуктивного возраста, учитывая риски его патологического снижения в динамике (в интервале 12 месяцев). Разработана и внедрена в практическое

здравоохранение модель математического прогноза патологического снижения овариального резерва и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом (Se=93,75%; Sp=74,07%), которая позволяет своевременно назначить лечение (комбинированные оральные контрацептивы), направленное на сохранение ОР, предотвращение раннего развития эстрогенодефицита, индувидуализировать стратегию реализации фертильности.

Методология и методы исследования. В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий клинические, ультразвуковые, биохимические, статистические методы. Исследование проведено в период 2014-2018 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов (зав. каф. – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян) Кубанского государственного медицинского университета, на клинической базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России г. Краснодара (гл. врач – д.м.н., профессор В.А. Крутова).

Проведено проспективное когортное контролируемое исследование. В изучаемою когорту включено 202 женщины. Дизайн формирования клинических групп представлен на рисунке 1.

Рисунок 1– Дизайн формирования клинических групп

Основную группу составили женщины с ХрСО (код МКБ-Х: N70), обратившиеся за прегравидарным консультированием (n=138). В соответствии с фазой репродуктивного возраста основная группа женщин была разделена на подгруппы, соответствующие репродуктивному возрастному периоду: раннему репродуктивному периоду (СО_РРП, n=44), периоду расцвета (СО_ПР, n=56) и позднему репродуктивному периоду (СО_ПРП, n=38). Группу контроля составили условно-здоровые женщины (n=64), которая так же была разделена на подгруппы, соответствующие раннему репродуктивному периоду (Контроль_РРП, n=30), периоду расцвета (Контроль_ПР, n=18) и позднему репродуктивному периоду (Контроль_ПРП, n=16).

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, клинические проявления ХрСО на момент включения в исследование, наличие у женщины фертильных планов, проходимость обеих труб. Критерии исключения: не репродуктивный возрастной период; острые воспалительные заболевания малого таза; перенесенные в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза, исключая раздельное диагностическое выскабливание матки; бесплодие в анамнезе трубно-перитонеального, маточного генеза; бесплодие, обусловленное мужским фактором.

Возрастная градация женщин по фазам репродуктивного периода определялась рекомендациями STRAW10+ (Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al., 2012) и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), применяемую репродуктологами (Абляева Э. Ш., 2015).

Диагностика, лечение пациенток соответствовали Приложению 4 Приказа МЗ РФ от 05.11.98 № 323 «Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи». Критерии хронического сальпингоофорита соответствовали «Руководству по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» (под ред. В. Е. Радзинского, 2014).

ОР оценивали на основании сывороточного уровня антимюллерова гормона (АМГ, нг/мл), ингибина В (пг/мл), эстрадиола (Э, пмоль/л) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, мМЕ/мл), УЗ–оценке числа антральных фолликулов (ЧАФ), объема яичников (см3) (Войташевский К. В., 2015).

Уровни ФСГ, эстрадиола, АМГ, ингибина В определяли в крови, используя электорохемилюминесцентный иммуноанализатор «ECLIA», автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор Cobas e 411 (производитель: Roche Diagnostics).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппаратах GE Voluson S6 с конвексным датчиком 3,5 МГц и вагинальным датчиком 5 МГц. Объем яичников, число антральных фолликулов оценивали при помощи ультразвуковых сканеров высокого и экспертного класса Volusone E6 (Австрия), Flex Focus 800 B-K Medical (Дания) с использованием трансвагинального датчика с частотой 7 МГц.

УЗ-размеры диаметра уретры выполняли при помощи ультразвуковых сканеров Volusone E6 (Австрия) с трехмерным посрезовым анализом изображения, интерактивной 3 D – реконструкцией и Real Time 4 D трансвагинальным датчиком объемного сканирования в реальном времени, Flex Focus 800 B-K Medical (Дания) с использованием линейного датчика с частотой 7 МГц.

УЗ-размеры толщины железистой ткани молочных желез (МЖ) выполняли в раннюю пролиферативную фазу при помощи ультразвуковых сканеров высокого и экспертного класса Volusone E6 (Австрия), Flex Focus 800 B-K Medical (Дания) с использованием линейного датчика с частотой 5-15 МГц.

Молекулярно-генетическое исследование отделяемого из цервикального канала проводили в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов Фемофлор 16 (производитель: ООО ДНК-Технология) на амплификаторах ДТ-96 и ДТLite.

Положения, выносимые на защиту:

1. Патогенетическими детерминантами, определяющими дифференцировку женщин с ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста, являются социальный (проживание в городе (ОШ=2,07, 95% ДИ 1,13-3,79), клинико-анамнестические (индекс массы тела (F=4,61, p=0,01), длительность болевого синдрома (F=0,84; p=0,44) и бесплодия (F=3,8, p=0,03) и микробиологический (выделенные в отделяемом из цервикального канала G.vaginalis ($\chi2$=25,44, p=0,001) и Staph.spp. ($\chi2$=26,92, p=0,0007) факторы. Значимое различие показателей овариального резерва у женщин с ХрСО сопряжено с местом

жительства (для числа антральных фолликулов p=0,001, для объема яичников p=0,04), комбинация ИМТ с длительностью болевого синдрома (для числа антральных фолликулов r=0,4, p=0,0005; для ингибина-В r=0,42, p=0,0003).

2. ХрСО в репродуктивном возрасте сопряжен со статистически значимой (p<0,05) отрицательной динамикой (в интервале 12 месяцев) маркеров овариального резерва для объема яичников и уровня эстрадиола; в периоде расцвета - для объема яичников и уровня эстрадиола, в позднем репродуктивном периоде - числа антральных фолликулов и объема яичников.

3. ХрСО сопряжен с уменьшением толщины железистой ткани молочных желез (Лямбда Уилкса=0,27, p<0,0001) и увеличением диаметра уретры (Лямбда Уилкса=0,59 соответственно, p<0,0001). Независимо от фазы репродуктивного возраста, толщина железистой ткани молочной железы коррелирует с объемом яичника (r=0,3, p<0,05), уровнем ФСГ (r=-0,36, p<0,05), уровнем АМГ (r=0,29, p<0,05), диаметр уретры - с объемом яичника (r=-0,34, p<0,05); в позднем репродуктивном периоде усугубляется отрицательная корреляция между объемом яичника и диаметром уретры (r=-0,56, p<0,05), что демонстрируют взаимосвязь между ХрСО, маркерами овариального резерва и состоянием органов-мишеней женских половых гормонов. Лечение, реабилитация женщин репродуктивного возраста с ХрСО и профилактика его рецидива, назначение комбинированных оральных контрацептивов представляется резервом сохранения овариального резерва и предотвращения раннего эстрогенодефицита.

Степень достоверности и апробация результатов. Исследование выполнялось согласно основным принципам доказательной медицины. Для обработки и анализа полученных результатов использовались статистические пакеты MicrosoftExcel 2007, Statistica 12.0.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 11м конгрессе Европейского Общества Гинекологии (Чешская Республика, Прага, 25 октября 2015 г.); IX Региональный научном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 28–30 июня, 2016); международной конференции «Иммунологические, тромбофилические и гематологические аспекты развития акушерской и перинатальной патологии» (Астрахань, 25-26 мая, 2017); 2-м Евразийском Саммите «Женское здоровье» (Москва, 29-30 мая, 2018).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии факультета последипломной подготовки и переподготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета 13 мая 2019 г. Результаты исследования отражены в актах внедрения и доложены на конференциях краевого, федерального и международного уровней.

Участие автора в сборе первичного материала составляет более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 100%. Все научные положения и выводы получены автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работу Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр» города Краснодара.

Разработанная модель математического прогноза патологического снижения овариального резерва и риска развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с ХрСО внедрена в клиническую практику женской консультации в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр» города Краснодара, консультативно-диагностическое отделение Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, что подтверждается актам внедрения. Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

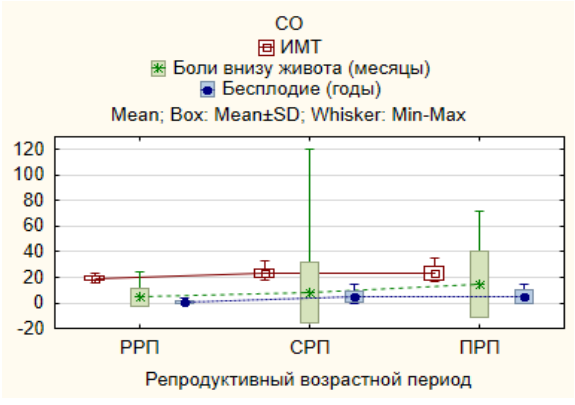
Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 работ, 3 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 124 странице машинописного текста и включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 156

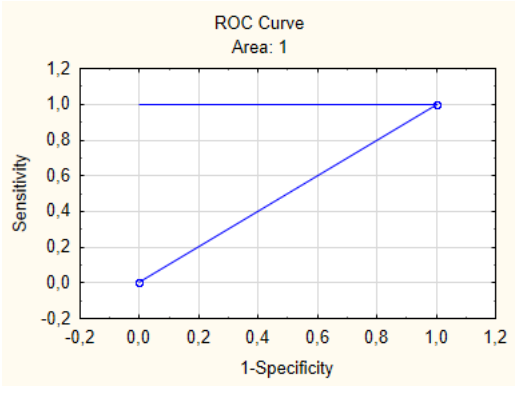
источников, из них 71 отечественных и 85 — иностранных. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 42 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст женщин с ХрСО составил 30,9±5,91 (19-40) лет, группы Контроля - 32,72±7,09 (18-40) лет. Для женщин с ХрСО в различные возрастные периоды установлено достоверное отличие индекса массы тела (ИМТ) (F=4,61, p=0,01), длительности болевого синдрома (F=0,84; p=0,44), бесплодия (F=3,8, p=0,03) (рисунок 2, а).



а)



б)

Рисунок 2 - (а) клинико-анамнестические показатели женщин с ХрСО, по оси ординат – значения показателей; (б) ROC-кривая модели обобщенной линейной регрессии для прогноза ХрСО у женщин с различными репродуктивным возрастом, показателями ОР (ЧАФ, ФСГ, Э, АМГ, Ингибин-В) и ИМТ

ИМТ для женщин с ХрСО составил 22,71±4,35 (16-35), был выше, чем в группе Контроля - 20,63±1,52 (19-23) (p=0,01). У женщин с ХрСО наименьшие показатели ИМТ соответствовали РРП (19,36±1,96 (16-23), в сравнение с ПР и ППР - соответственно 23,29±3,66 (18-33) и 23,79±5,38 (17-35) (p<0,05). На основании обобщённой линейной модели регрессии установлена связь между ИМТ и исходными значениями маркеров ОР (ЧАФ, ФСГ, Э, АМГ, Ингибин-В) у женщин различного репродуктивного возраста (РРП, ПР, ПРП) с ХрСО и без него (площадь под ROC-кривой=1,0 (рисунок 2, б).

Продолжительность болевого синдрома составила 6,19±18,39 месяцев (максимум 10 лет). Наименьшая продолжительность установлена у женщин РРП (4,23±6,87 (максимум 24) месяца). У женщин ПР и ППР значительно больше - 8,14±23,24 (максимум 120) и 14,89±26,07 (максимум 72) месяцев соответственно, что достоверно дольше, чем в РРП (p<0,05).

Бесплодие выявлялось только у женщин с ХрСО всех возрастных групп, включая РРП, для которых минимальный возраст не превышал 25 лет. Длительность бесплодия составляла 2,65±4,14 лет (максимум - 15 лет). Наименьшая продолжительность бесплодия выявлена у женщин с РРП (0,86±1,27 (максимум 4 лет), что отличалось от женщин ПР и ППР - 4,77±4,20 (максимум 15) и 5,01±5,50 (максимум 15) лет соответственно ($p<0,05$).

Микроорганизмами, дифференцирующими женщин с ХрСО в различные возрастные фазы репродуктивного периода, явились G.vaginalis и Staph.spp. (рисунок 3).

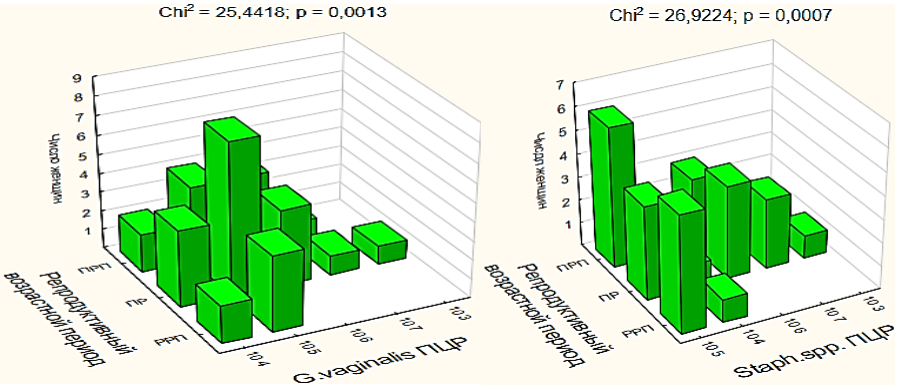


Рисунок 3 - Микроорганизмы, дифференцирующие женщин с ХрСО в различные возрастные фазы репродуктивного периода

Показатели ОР значимо отличались в зависимости от возрастного периода только у женщин с ХрСО, но не в группе контроля (рисунок 4).

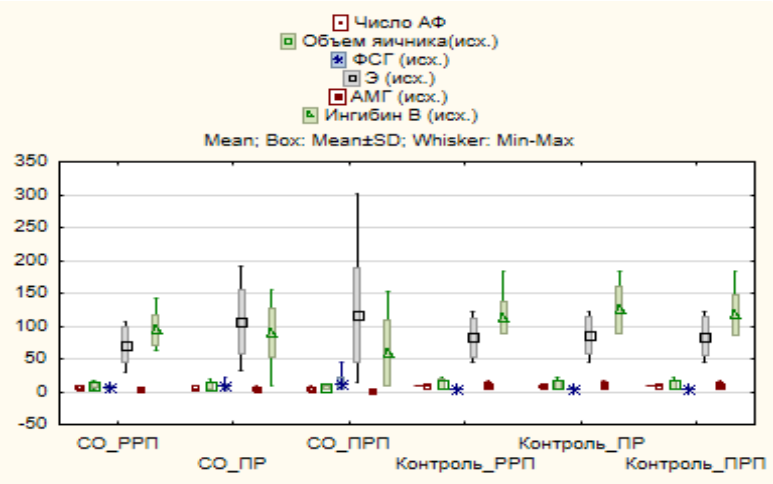


Рисунок 4 – Показатели ОР женщин групп сравнения. По оси ординат – цифровые значения показателей.

Маркеры ОР позволили на основании логистического регрессионного анализа получить модели дифференцировки женщин с ХрСО и без него (таблица 1).

Таблица 1 - Модели дифференцировки женщин с ХрСО и без него. Логистический регрессионный анализ

Предиктор	Уравнение логистической регрессии (переменные отклика: «1» – ХрСО, «0» – отсутствие ХрСО)	Значимость модели	Точность прогноза ХрСО	Дифференцирующее значение для ХрСО
ЧАФ	y=exp(9,4647221948715+(-1,132304483187)*x)/(1+exp(9,4647221948715+(-1,132304483187)*x))	χ2=49,43, p<0,00001	85,96%	8 и менее
Объем яичника	y=exp(1,6490927812891+(-0,1064484019207)*x)/(1+exp(1,6490927812891+(-0,1064484019207)*x))	χ2=49,43, p<0,00001	94,83%	15 см3 и менее
ФСГ	y=exp(-2,981166028062+(0,55154520056712)*x)/(1+exp(-2,981166028062+(0,55154520056712)*x))	χ2=26,74, p<0,00001	81,04%	5 мМЕ/мл и более
АМГ	y=exp(3,600595818959+(-0,5846778534589)*x)/(1+exp(3,600595818959+(-0,5846778534589)*x))	χ2=55,34, p<0,00001	87,93%	6 нг/мл и менее
Ингибин-В	y=exp(3,6347804842022+(-0,0303867355773)*x)/(1+exp(3,6347804842022+(-0,0303867355773)*x))	χ2=19,53, p<0,00001	81,04%	120 пг/мл и менее

В отличие от ЧАФ, объема яичника, уровня ФСГ, АМГ и ингибина-В, уровень эстрадиола крови оказался не высокоинформативным дифференцирующим критерием женщин с ХрСО и без него. Основными исходными показателями ОР, дискриминирующими женщин группы контроля и женщин с ХрСО в зависимости от фазы репродуктивного возраста (лямбда Уилкса = 0,35503, p<0,0000), явились: число антральных фолликулов, уровень эстрадиола и АМГ (таблица 2).

Таблица 2 – Дискриминация исходных значений ОР женщин групп сравнения в различные фазы репродуктивного возраста.

Параметр ОР	Сигма-ограниченные предиктивные значения, M±SD			
	РРП	СРП	ПРП	Контроль
Число АФ	6,55±1,97	5,78±2,82	5,79±2,15	9,06±0,95
Э, пмоль/л	71,7±26,15	108,35±49,58	127,77±71,91	84,19±28,28
АМГ, нг/мл	3,45±2,23	3,28±2,66	1,6729±1,19	9,69±4,97

Для некоторых параметров овариального резерва в зависимости от длительности болевого синдрома, обусловленного ХрСО, представилось возможным рассчитать уравнения линейной регрессии (p<0,05): для всех женщин, независимо от

фазы репродуктивного возраста Число АФ = 7,1635 - 0,0665 * Боли внизу живота, мес.; уровень Эстрадиола = 93,330 + 0,90582 * Боли внизу живота, мес. Для ПРП Объем яичника(исх.) = 6,4034 + 0,04616 * Боли внизу живота, мес.

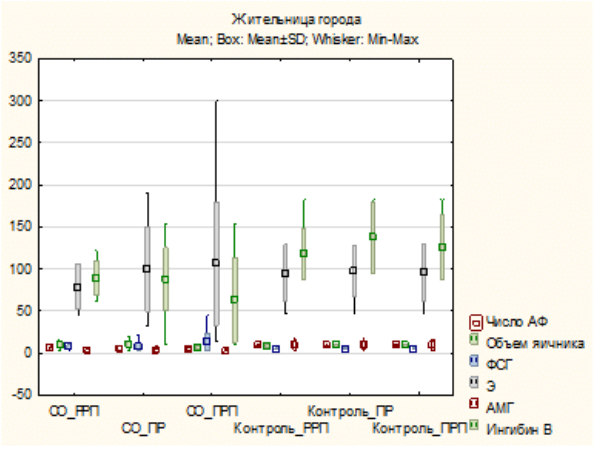
Установлены более высокие величины числа АФ и объема яичника для жительниц села (таблица 3).

Таблица 3 – Маркеры овариального резерва жительниц города и села

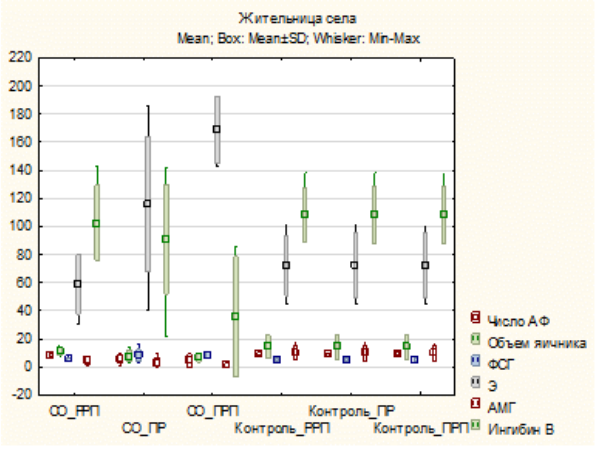
Маркер ОР	Место проживания		p
	Село	Город	
	M± SD (исходные значения)		
Число АФ	7,79±2,76	6,25±2,58	0,01*
Объем яичника, см3	11,01±6,73	8,79±3,33	0,04*
ФСГ, мМЕ/мл	6,69±3,12	8,74±6,70	0,09
Э, пмоль/л	93,95±45,19	97,99±50,73	0,70
АМГ, нг/мл	6,37±5,22	4,33±4,53	0,05
Ингибин В, пг/мл	95,54±34,98	92,14±45,68	0,71

Примечание: * - статистически значимое различие

У женщин с СО_РРП число АФ было значительно больше у жительниц села в сравнение с городом (соответственно 8,25±0,96 и 5,57±1,72, p=0,02). В других возрастных периодах при СО и в группе контроле в целом аналогичных различий не выявлено (рисунок 5).



а)

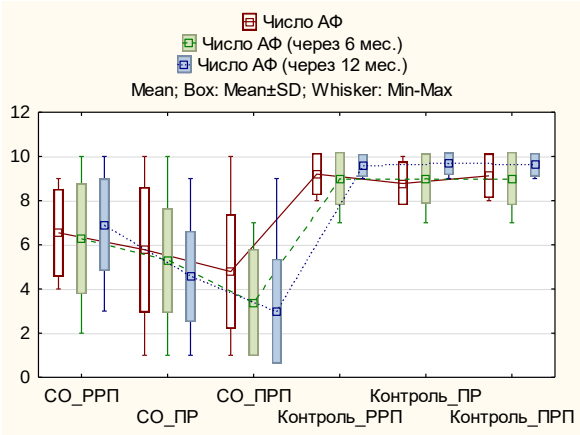


б)

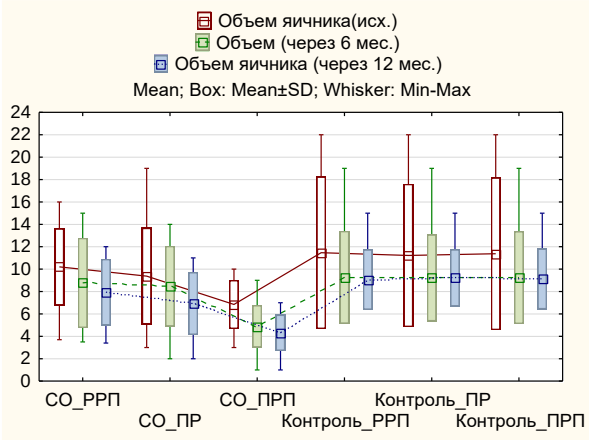
Рисунок 5 – Маркеры овариального резерва (ЧАФ, объема яичников (см3), ФСГ (мМЕ/мл), эстрадиола (пмоль/л), АМГ (нг/мл) и ингибина В (пг/мл) у женщин групп сравнения, проживающих в городе (а) или селе (б)

Установленная динамика маркеров ОР у женщин с ХрСО через 6 и 12 месяцев относительно исходного уровня и с учетом фазы репродуктивного возраста (рисунок 6). Статистически значимая (p<0,05) отрицательная динамика (в интервале 12 месяцев) установлена в периоде расцвета - для объема яичников и

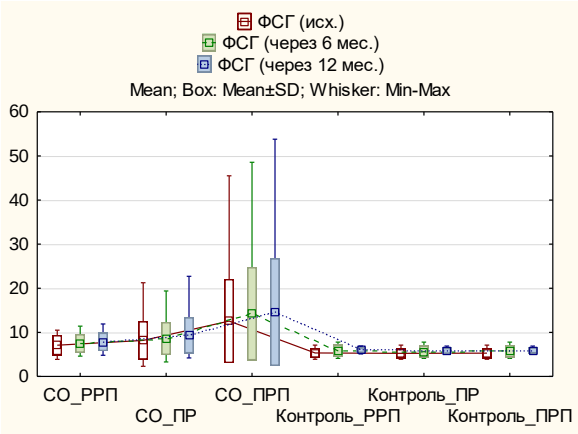
уровня эстрадиола, в позднем репродуктивном периоде - числа антральных фолликулов и объема яичников



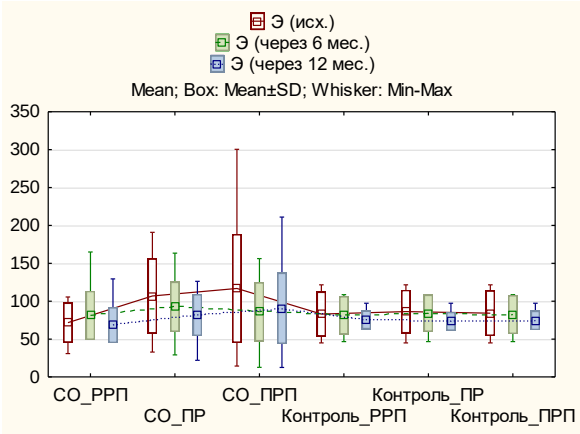
а)



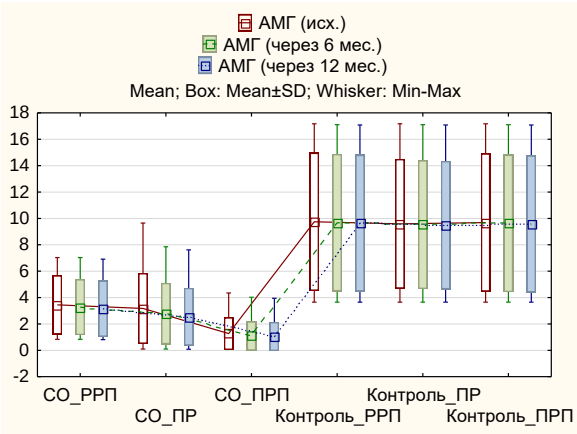
б)



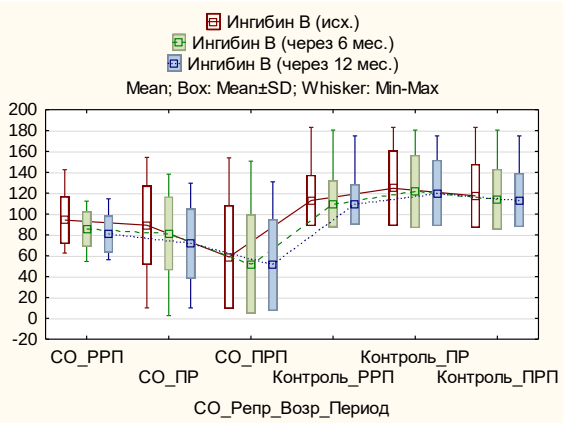
в)



г)



д)



е)

Рисунок 6 - Динамика маркеров ОР (ЧАФ (а), объема яичников, см3 (б), ФСГ, мМЕ/мл (в), эстрадиола, пмоль/л (г), АМГ, нг/мл (д) и ингибина В, пг/мл (е) и через 6 и 12 месяцев у женщин с ХрСО в различные фазы репродуктивного периода

Для ХрСО показана отрицательная динамика маркеров ОР. Канонические корни, отражающие дискриминацию маркеров ОР при ХрСО и без него (Контроль) в различные фазы репродуктивного возраста графически продемонстрированы на рисунке 7.

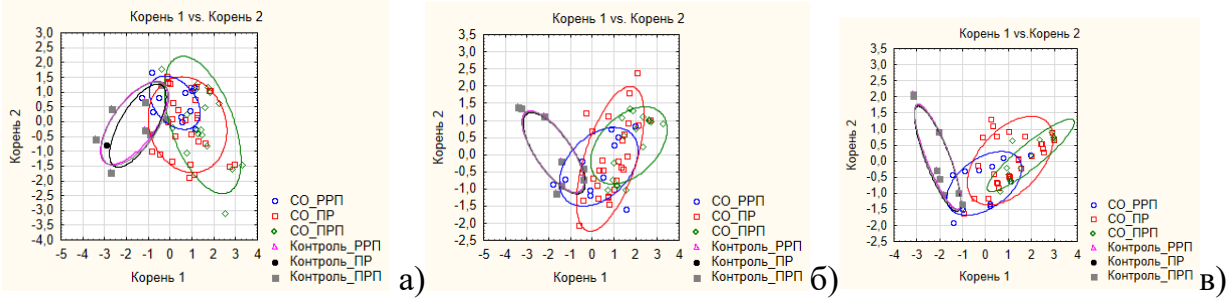


Рисунок 7 – Дискриминация параметров ОР у женщин с хроническим сальпингоофоритом в различной фазе репродуктивного возрастного периода и в группе контроля: исходно (а), через 6 месяцев (б), через 12 месяцев (в). Канонические корни

Обучение автоматизированных нейронных сетей показало нелинейную связь, где категориальная цель (categorical target) – наличие ХрСО или его отсутствие, непрерывные предикторы (continuous input) – маркеры ОР (исходные значения), категориальный предиктор (continuous input) – репродуктивный возрастной период (таблица 4).

Таблица 4 – Нелинейные связи между параметрами ОР у женщин с хроническим сальпингоофоритом и группы контроля в зависимости от фазы репродуктивного возраста. Результаты обучения, тестирования и валидации нейронных сетей

№ сети	Название сети	Точность бучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output activation
MLP – многослойный персептрон								
1	MLP 10-4-2	100,0	100,0	100,0	BFGS 4	SOS	Identity	Identity
2	MLP 10-7-2	96,77	100,0	100,0	BFGS 3	SOS	Exponential	Logistic
RBF – радиальная базисная функция								
3	RBF 10-17-2	100,0	100,0	100,0	RBFT	SOS	Gaussian	Identity
4	RBF 10-16-2	100,0	100,0	100,0	RBFT	SOS	Gaussian	Identity
5	RBF 10-14-2	100,0	100,0	100,0	RBFT	SOS	Gaussian	Identity

Интегральная оценка чувствительности и специфичности анализа подтверждалась построение ROC-кривой, площадь под которой для всех сетей было более 0,99. Аналогичная нелинейная связь установлена при учете изменений маркеров ОР в

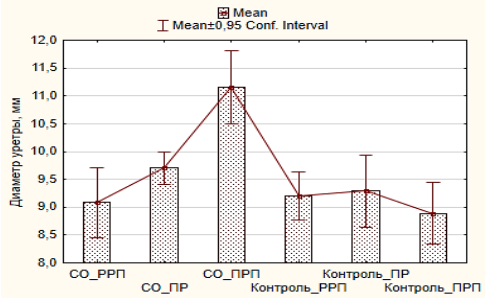
динамике, где категориальная цель – наличие ХрСО, непрерывные предикторы – маркеры ОР (исходные значения, через 6 и 12 месяцев), категориальный предиктор – репродуктивный возрастной период. Получено 5 нейронных сетей, точность обучения превышала 96%, тестирования, валидации – составляла 100% (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ сенситивности нейронных сетей при учете параметров ОР в динамике у женщин с ХрСО и без него в зависимости от фазы репродуктивного возраста

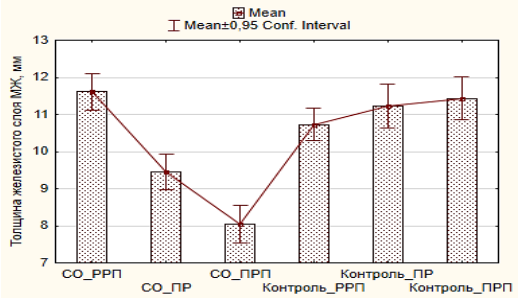
№ сети	Название сети	Точность бучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output activation
1	MLP 24-8-2	100,0	100,0	100,0	BFGS 5	Entropy	Tanh	Softmax
2	MLP 24-12-2	96,77	100,0	100,0	BFGS 2	Entropy	Logistic	Softmax
3	MLP 24-17-2	98,39	100,0	100,0	BFGS 4	SOS	Identity	Logistic
4	MLP 24-13-2	96,77	100,0	100,0	BFGS 2	Entropy	Logistic	Softmax
5	MLP 24-14-2	96,77	100,0	100,0	BFGS 4	SOS	Identity	Logistic

Интегральная оценка чувствительности и специфичности характеризовалась площадью под ROC-кривой 1,0 для четырех сетей и более 0,99 для одной сети.

Проанализированы отдельные УЗ характеристики МЖ и уретры, как органов-мишеней женских половых гормонов (рисунок 8).



а)



б)

Рисунок 8 – УЗ-размеры диаметра уретры (а) и толщины железистой ткани молочных желез (б) у женщин групп сравнения

Установлена значимая линейная корреляционная связь между толщиной железистой ткани молочной железы и объемом яичника (r=0,3, p<0,05), уровнем ФСГ (r=-0,36, p<0,05), уровнем АМГ (r=0,29, p<0,05); между диаметром уретры и объемом яичника (r=-0,34, p<0,05). Для диаметра уретры и объема яичника в ПРП при наличии СО корреляция была наиболее выраженной (r=-0,56, p<0,05).

Представилось возможным дискриминировать пациенток с ХрСО и без него (Контроль) в зависимости от репродуктивного возраста на основании толщина железистого слоя МЖ и диаметра уретры (таблица 6). Рассчитаны параметры дискриминантного уравнения, позволяющие по толщине железистого слоя МЖ или диаметру уретры прогнозировать принадлежность женщины к группе ХрСО ее и соответствие репродуктивному возрасту. Наиболее высокая точность прогноза в обучающей выборке показана для женщин с ХрСО в РРП. В Группе контроля прогноз оказался несостоятельным.

Таблица 6 – Классификация пациенток групп исследования исходя из толщины железистого слоя МЖ или диаметра уретры. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	СО_ РРП	СО_ ПР	СО_ ПРП	Контроль_ РРП	Контроль_ ПР	Контроль_ ПРП
Для толщины железистого слоя молочных желез (Лямбда Уилкса=0,26, p<0,0001)						
k для толщины железистого слоя МЖ	17,66	14,37	12,22	16,3	17,07	17,38
Константа	-104,49	-69,38	-50,77	-89,10	-97,92	-101,55
Точность прогноза, %	72,73	58,82	78,57	30,77	0	0
Для диаметра уретры (Лямбда Уилкса=0,58, p<0,0001)						
k для диаметра уретры	10,14	10,83	12,4472	10,2755	10,37	9,92
Константа	-48,13	-53,74	-70,96	-49,09	-50,51	-46,54
Точность прогноза, %	0	82,14	63,16	13,33	0	0

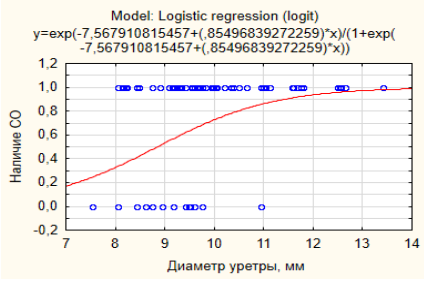
Аналогичные расчеты произведены для комбинации данных предикторов - толщины железистого слоя МЖ и диаметра уретры. Параметры уравнения дискриминантной функции представлены в таблице 7. Значимое прогнозирование принадлежности женщины к группе ХрСО установлено так же для РРП и ПРП.

Таблица 7 – Классификация пациенток групп исследования исходя из толщины железистого слоя МЖ и диаметра уретры. Уравнения дискриминантной функции.

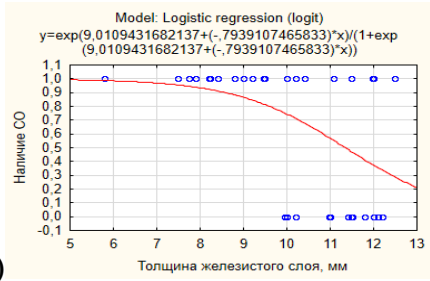
Параметр уравнения	СО_РРП	СО_ПР	СО_ ПРП	Контроль_ РРП	Контроль_ ПР	Контроль_ ПРП
Лямбда Уилкса=0,25, p<0,0001						
k для диаметра уретры	11,75	12,1	12,88	11,834	11,88	11,51
k для толщины железистого слоя МЖ	20,14	16,92	14,94	18,792	19,57	19,80
Константа	-172,23	-141,19	-132,21	-157,831	-167,20	-166,62
Точность прогноза, %	72,73	58,82	71,43	46,15	0	12,5

Установлена различная значимость данных параметров для дискриминации женщин репродуктивного возраста с ХрСО в различные возрастные периоды и при отсутствии ХрСО. Полученный результат свидетельствует о влиянии ХрСО не только на

вероятный риск снижения ОР, но и его сопряжённость с изменениями в МЖ и уретре, характерных для более позднего возрастного периода. На основании бинарной логистической регрессии получена модель математического прогноза соответствия диаметра уретры и толщины железистой ткани МЖ женщинам репродуктивного возраста с ХрСО или без него (рисунок 9): для диаметра уретры точка отсечения – 8,8 мм; значимость модели - $\chi 2$=13,92 p=0,0002; точность прогноза ХрСО - 86,21%; для толщины железистой ткани МЖ точка отсечения – 11,4 мм; значимость модели - $\chi 2$=13,39 p=0,0003; точность прогноза ХрСО - 80,95%. При y>0,5 – вероятно наличие ХрСО.



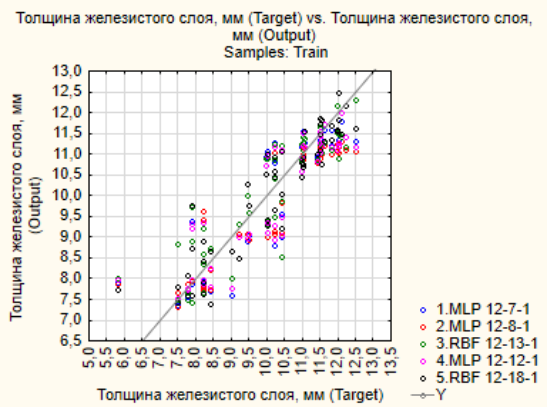
а)



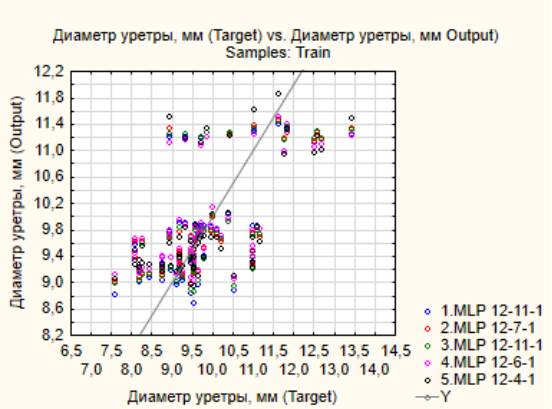
б)

Рисунок 9 – Модель бинарной логистической регрессии для прогнозирования ХрСО (y>0,5) у женщин репродуктивного возраста; предикторы - диаметр уретры (а) и толщина железистого слоя МЖ (б).

Обучение автоматизированных нейронных сетей показало значимую нелинейную регрессионную связь между толщиной железистой ткани МЖ (Continous target), маркерами ОР (continous input) и фазой репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии (Контроль) (categorical input) (рисунок 10, а). Результат оценки связей между диаметром уретры (Continous target), маркерами ОР (continous input) и фазой репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии (Контроль) (categorical input) по значимости уступал. Коэффициенты корреляции при обучении не достигали 0,69). Значительное несоответствие вводимых и получаемых при обучении нейронных сетей значений представлено на рисунке 10, б.



а)



б)

Рисунок 10 – Точность обучения нейронных сетей, основанная на маркерах ОР и принадлежности к фазе репродуктивного возраста, наличии ХрСО и оценке а) толщины железистой ткани МЖ; б) диаметра уретры.

Таким образом, показана роль ХрСО в снижении ОР у женщин репродуктивного возраста. Значимость снижения ОР зависит от репродуктивного возрастного периода. Отсутствие ХрСО не сопряжено со значительным снижением маркеров ОР. Установлена связь между отрицательной динамикой в показателях ОР в течение года и снижением толщины железистого слоя МЖ, увеличении диаметра уретры, что свидетельствует о преждевременных возрастных изменениях в органах-мишенях женских половых гормонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты исследования с построением математической модели состояния овариального резерва и уровня эстрогенов, позволяют построить индивидуальный прогноз у женщин с хроническим сальпингоофоритом в зависимости от фазы репродуктивного периода и длительности течения патологического процесса что определяет алгоритм ведения данного контингента пациенток в амбулаторных условиях, как с целью сохранения репродуктивного потенциала, так и в плане прегравидарной подготовки. На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы:**

1. Клинико-анамнестическим особенностями женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом являются: ИМТ (22,71±4,35 (16-35), p=0,01); длительность болевого синдрома, до 120 месяцев (p=0,000003); длительность бесплодия до 15 лет (p=0,000002); проживание в городе (ОШ=2,07, 95% ДИ 1,13-3,79).

2. Маркеры овариального резерва ассоциированы с хроническим сальпингоофоритом в зависимости от фазы репродуктивного периода. Отличием ОР при хрониче-

ском сальпингоофорите для раннего репродуктивного периода в сравнение с периодом расцвета является уровень эстрадиола (p<0,05), для раннего в сравнение с поздним – уровень АМГ (p<0,05) и объем яичников (p<0,01), для периода расцвета в сравнение с поздним репродуктивным периодом – уровень ФСГ (p<0,05), АМГ (p<0,05) и объем яичников (p<0,05). Значимым отличием овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом от группы Контроля в раннем репродуктивном периоде является ЧАФ, уровень ФСГ (p<0,01) и АМГ (p<0,01), в периоде расцвета – число АФ (p<0,01), АМГ (p<0,01), ингибин-В, в позднем репродуктивном периоде – число АФ (p<0,001), ФСГ (p<0,05), АМГ (p<0,001), ингибин-В (p<0,01), объем яичника (p<0,05).

3. Основными показателями, определяющими специфичность овариального резерва при хроническом сальпингоофорите в зависимости от фазы репродуктивного возраста, являются: число антральных фолликулов, уровень эстрадиола и АМГ (лямбда Уилкса = 0,35503, p<0,0000). Специфику овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом в динамике через 6 месяцев определяют число АФ, уровень эстрадиола и АМГ; через 12 месяцев специфичность овариального резерва определялась только числом АФ и АМГ.

4. Показана линейная корреляционная связь между длительностью болевого синдрома, обусловленного сальпингоофоритом, и параметрами овариального резерва (p<0,05): независимо от фазы репродуктивного возраста - с числом антральных фолликулов, уровнем эстрадиола; в позднем репродуктивном периоде – с объемом яичника.

5. Хронический сальпингоофорит сопряжен с толщиной железистой ткани молочных желез и диаметром уретры (Лямбда Уилкса 0,27 и 0,59 соответственно, p=0,00000). Установлена значимая линейная корреляционная связь между толщиной железистой ткани молочной железы и объемом яичника (r=0,3, p<0,05), уровнем ФСГ (r=-0,36, p<0,05), уровнем АМГ (r=0,29, p<0,05); между диаметром уретры и объемом яичника (r=-0,34, p<0,05). При хроническом сальпингоофорите только в позднем репродуктивном периоде выявлена значимая корреляция между диаметром уретры и объемом яичника (r=-0,56, p<0,05).

6. На основании математической модели прогноза состояния овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом установлены дифференцирующие значения («точки отсечения») для числа антральных фолликулов – 8 и менее, объема яичников – 15 см3 и менее, ФСГ – 5 мМЕ/мл и более, для АМГ – 6 нг/мл и менее, инги-

бина В – 120 пг/мл и менее (точность прогноза 81,04-94,83%); для диаметра уретры – 8,8 мм (точность прогноза 86,21%) и толщины железистой ткани молочной железы – 11,4 мм (точность прогноза 80,95%).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

– При диспансерном наблюдении женщин репродуктивного возраста рассматривать жительниц города как потенциально угрожаемых по риску развития хронического сальпингоофорита и обусловленному им значительному снижению овариального резерва.

– Расценивать длительный болевой синдром, обусловленный хроническим сальпингоофоритом, самостоятельно и в совокупности с повышение ИМТ как фактор риска патологического снижения овариального резерва в репродуктивном возрасте. При наличии фертильных планов определения сроков их реализации, необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий вычислять предполагаемые значения маркеров ОР по формулам, вводимым в диалоговое окно «Вычисление формулы» программы Excel:

– для числа антральных фолликулов: =10,5671582+(-0,156292408)* значение ИМТ+(-0,0610318536)*значение длительности болевого синдрома в месяцах;

– для уровня ингибина-В: =169,547573+(-3,2922685)* значение ИМТ+(-0,56212048)* значение длительности болевого синдрома в месяцах.

– Учитывать, что женщин с хроническим сальпингоофоритом значимо отличают от условно-здоровых женщин число антральных фолликулов – 8 и менее (в раннем и позднем репродуктивных периодах–8, в периоде расцвета – 9 и менее), объем яичников – 15 см3 и менее (в позднем репродуктивном периоде–11,5 см3), ФСГ – 5 мМЕ/мл и более (в раннем репродуктивном периоде –6,5 мМЕ/мл, в периоде расцвета – 3,0 мМЕ/мл, в позднем репродуктивном периоде - 5,0 мМЕ/мл и более), АМГ – 6 нг/мл и менее (в раннем репродуктивном периоде –5,0 нг/мл, в периоде расцвета – 8,0 нг/мл, в позднем репродуктивном периоде - 4,0 нг/мл и менее), ингибин В – 120 пг/мл и менее (в раннем репродуктивном периоде – 95 пг/мл, в периоде расцвета – 150, в позднем репродуктивном периоде - 120 пг/мл и менее).

– У женщин с хроническим сальпингоофоритом и наличием фертильных планов оценивать в динамике (в интервале 12 месяцев) объем яичников и уровень эстрадиола для своевременной диагностики его значительного снижения; начиная с позднего

репродуктивного периода - число антральных фолликулов и объема яичников, но не уровень эстрадиола.

– У женщин репродуктивного возраста с фертильными планами для сохранения овариального резерва не только проводить своевременную диагностику, эффективную терапию, реабилитацию и предотвращение рецидива хронического сальпингоофорита, но и назначение с не контрацептивной целью в том числе комбинированные оральные контрацептивы, рекомендовать реализацию фертильности в более раннем репродуктивном возрасте (до значительного снижения маркеров овариального резерва), своевременно консультировать у репродуктолога; нормализовать массу тела.

– Женщин с хроническим сальпингоофоритом рассматривать как угрожаемых по изменениям в органах мишенях женских половых гормонов (толщина железистой ткани молочной железы, диаметр уретры), соответствующих более позднему возрастному периоду, своевременно осуществлять профилактику фиброзно-кистозной мастопатии, стрессового недержания мочи, этрогенодефицита (назначение КОК, циклической гормональной терапии).

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективным представляется изучение особенности овариального резерва в различные фазы репродуктивного возраста в зависимости от микробиоты экосистем организма, ИМТ, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сороченко А.А. Возрастные характеристики женщин с хроническим сальпингоофоритом / Новикова В.А., Сороченко А.А., Аутлева Ф.Р. // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №4; URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=27687 (дата обращения: 14.01.2020).

2. Сороченко А.А. Состояние овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом / Новикова В.А., Сороченко А.А., Аутлева Ф.Р. // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №5; URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=27909 (дата обращения: 14.01.2020).

3. Сороченко А.А. Специфика овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом // Новикова В.А., Аутлева Ф.Р., Сороченко А.А., Файзуллина Д.И., Нургалиева Е.В. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. Том 25. - №6 - с. 119 - 126.

4. Сороченко А.А. Социальный портрет современной женщины, страдающей острым сальпингоофоритом / Сороченко А.А., Новикова В.А., Князева В.А., Шахбазова В.А. // IX Региональный научный форум «Мать и дитя». – 2016. – с.110-112.

5. Сороченко А.А. Особенности клинико-анамнестической характеристики женщин репродуктивного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза/ Крутова В.А., Цуркан Л.Н., Сороченко А.А., Колосова О.С. // 2 Евразийский саммит «Женское здоровье». - 2018.