



Клинико-anamнестические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза

В.О. Червов¹, Н.В. Артымук¹, Л.Н. Данилова², Е.Г. Поленок³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой», г. Кемерово

³ ФГБН «Институт экологии человека» ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово

Цель исследования: определить клинико-anamнестические факторы риска и специфические иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза (НГЭ) для создания системы его прогнозирования.

Дизайн: ретроспективное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследование включили 200 женщин: I группа — с верифицированным диагнозом НГЭ (n = 100), II группа — с бесплодием трубно-перитонеального генеза (n = 100). Произведен анализ клинико-anamнестических факторов риска и иммунологических маркеров НГЭ, с помощью метода бинарной логистической регрессии определены наиболее значимые из них.

Результаты. Наиболее значимые клинико-anamнестические факторы риска и иммунологические маркеры НГЭ: активное и пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, индекс массы тела < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровни антител IgG к бензапирену > 9 УЕ и антител IgG к прогестерону > 8 УЕ.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в создании комплексной системы прогнозирования НГЭ.

Ключевые слова: эндометриоз, ксенобиотики, бензапирен, эстроген, прогестерон, антитела, факторы риска.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Клинико-anamнестические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 28–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-28-30



Clinical and Medical-History Risk Factors and Immunological Markers for External Genital Endometriosis

V.O. Chervov¹, N.V. Artyukov¹, L.N. Danilova², E.G. Polenok³

¹ Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health; 22a Voroshilov St., Kemerovo, Russian Federation 650029

² L.A. Reshetova Regional Clinical Perinatal Center; 22v Oktyabrsky Prospect, Kemerovo, Russian Federation 650066

³ Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 10 Leningradsky Prospect, Kemerovo, Russian Federation, 650065

Study Objective: To identify clinical and medical-history risk factors and specific immunological markers for external genital endometriosis (EGE) in order to develop a system for predicting this disorder.

Study Design: This was a retrospective case-control study.

Materials and Methods: Two hundred women participated in the study: Group I included 100 women with confirmed EGE, and Group II consisted of 100 women with infertility due to tubal/peritoneal factors. Clinical and medical-history risk factors for EGE, as well as its immunological markers, were analyzed, and binary logistic regression was used to identify the most significant of them.

Study Results: The most significant clinical and medical-history risk factors and immunological markers for EGE included active and passive smoking, family history of breast cancer, body mass index of less than 22 kg/m², age of menarche of less than 13 years old, primary dysmenorrhea, levels of IgG antibodies to benzo(a)pyrene greater than 9 relative units (RU) and IgG antibodies to progesterone greater than 8 RU.

Conclusion: The study results may be used in development of a comprehensive system predicting EGE.

Keywords: endometriosis, xenobiotics, benzo(a)pyrene, estrogen, progesterone, antibodies, risk factors.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Chervov V.O., Artyukov N.V., Danilova L.N., Polenok E.G. Clinical and Medical-History Risk Factors and Immunological Markers for External Genital Endometriosis. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 28–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-28-30

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

Данилова Лариса Николаевна — заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой». 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22в. E-mail: lar.danilova@mail.ru

Поленок Елена Геннадьевна — к. фарм. н., заведующая лабораторией иммунохимии ФГБН «Институт экологии человека» ФИЦ УУХ СО РАН. 650065, г. Кемерово, Ленинградский пр-т, д. 10. E-mail: egpolenok@mail.ru

Червов Виталий Олегович — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: v.chervov@mail.ru

Эндометриоз — хроническое прогрессирующее эстроген-зависимое воспалительное заболевание, характеризующееся имплантацией и ростом эктопической ткани эндометрия (эндометриальных желез и стромы) вне полости матки [1, 2].

Точную распространенность эндометриоза трудно определить, поскольку в большинстве случаев наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) протекает бессимптомно или субклинически. По последним данным литературы, распространенность эндометриоза колеблется от 2% до 50% у женщин репродуктивного возраста [3].

Достоверно оценить заболеваемость эндометриозом сложно, так как единственным надежным способом диагностики является визуализация эндометриоидных гетеротопий во время лапароскопии/лапаротомии и при последующем гистологическом подтверждении диагноза [4].

Диагностика НГЭ — серьезная проблема в практике врача акушера-гинеколога. Задержка в диагностике и начале лечения обусловлена, в частности, отсутствием неинвазивных диагностических тестов для выявления эндометриоза [5].

Цель исследования: определить клинико-anamnestические факторы риска и специфические иммунологические маркеры НГЭ для создания системы его прогнозирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование типа «случай — контроль» проведено на базе гинекологического отделения ГАУЗ КО «Областной клинической перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» в 2016–2018 гг. Утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

В исследовании приняли участие 200 женщин. I группу составили 100 пациенток с НГЭ, верифицированным при проведении лапароскопии и подтвержденным результатами гистологического исследования. Во II группу вошли 100 женщин, которым произведена лапароскопическая операция по поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза. Средний возраст пациенток I группы составил $31,6 \pm 4,8$ года, II группы — $31,8 \pm 6,5$ года ($p = 0,853$).

Исследование проведено с помощью интервьюирования пациенток до оперативного лечения и последующего анализа данных из историй болезней.

Лапароскопические операции осуществляли с использованием эндоскопической техники фирмы KARL STORZ (Германия).

У всех участниц произведено иммунологическое исследование сыворотки крови, определены уровни стероидных гормонов — прогестерона (P) и эстрадиола (E2), а также антител (АТ) к ним и к бензапирену (Bp). Концентрации E2 и P измеряли с применением коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва). АТ IgA и IgG к E2, P и Bp определяли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа. Забор крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г. Все женщины дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение VXXR006D092218FAN11). Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли, %). Для сравнения двух независимых

групп по количественным признакам, имеющим ненормальное распределение, применяли критерий Манна — Уитни, для оценки различий относительных величин — критерий χ^2 (при уровне значимости $p < 0,05$). В том случае, если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса. При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения эндометриоза использовали величину ОШ. Для выявления пороговых уровней АТ был проведен ROC-анализ. После выявления наиболее статистически значимых факторов методом бинарной логистической регрессии рассчитывали вероятность наступления события (НГЭ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из серьезных проблем при НГЭ является отсутствие неинвазивных методов диагностики данного заболевания, что ведет к отсрочке в постановке диагноза и назначении лечения. Поэтому важно выявление пациенток высокого риска развития эндометриоза, но для этого необходимо знать факторы риска, способствующие повышению вероятности эндометриоза [6].

В последних исследованиях представлено несколько мер и/или инструментов для прогнозирования НГЭ, однако не создано ни одного эффективного метода, который был бы практичным в качестве инструмента скрининга в клинической практике [7].

Некоторые прогностические методы основывались на интервью с пациентками либо на переменных лабораторных данных или физического осмотра [8, 9].

Некоторые методы включают сложный математический подсчет и не могут быть представлены как эффективный скрининг пациенток [10].

Разработанные на основе симптомов инструменты для скрининга НГЭ имеют ограниченную клиническую пользу и не подходят для работы, в основном из-за сложности их оценки или неадекватной проверки [7].

В последние годы активно изучается влияние ксенобиотиков на риск развития НГЭ. Большинство авторов подтверждают, что эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, а следовательно, воздействие гормоноподобных ксенобиотиков, преимущественно ксеноэстрогенов, может быть одним из факторов патогенеза этого заболевания [11].

В исследовании, проведенном нами ранее, выявлено, что женщины с НГЭ имеют статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к E2, P и Bp, что расценивается как специфическая иммунологическая реакция на воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на организм женщины [12].

Нами проведен анализ 96 социально-бытовых и клинико-anamnestических факторов, а также изучены специфические иммунологические реакции вследствие влияния гормоноподобного ксенобиотика Bp. Обнаружено, что у женщин с НГЭ уровни АТ класса IgA и IgG к E2, P и Bp статистически значимо выше, чем у пациенток без эндометриоза. С помощью ROC-анализа определены пороговые значения: для АТ IgA к Bp, E2 и P они составили > 5 УЕ, для АТ IgG к Bp и к E2 > 9 УЕ, а для IgG к P > 8 УЕ. Такие показатели также могут рассматриваться как маркеры (факторы риска) НГЭ [12].

В результате анализа факторов риска и иммунологических маркеров с помощью метода бинарной логистической регрессии найдены восемь наиболее значимых: активное курение, пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, ИМТ < 22 кг/м², возраст

Таблица

Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей развитие эндометриоза

Показатели	B	Стандартная ошибка	Тест Вальда (ZW)	P
Активное курение	-1,664	0,655	6,449	0,011
Пассивное курение	-1,615	0,508	10,130	0,001
Отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы	-1,723	0,740	5,423	0,020
Индекс массы тела < 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	0,000
Уровни антител IgG к бензапирену > 9 УЕ	-1,374	0,584	5,536	0,019
Уровни антител IgG к прогестерону > 8 УЕ	-1,670	0,562	8,838	0,003
Константа	4,398	0,650	45,859	0,000

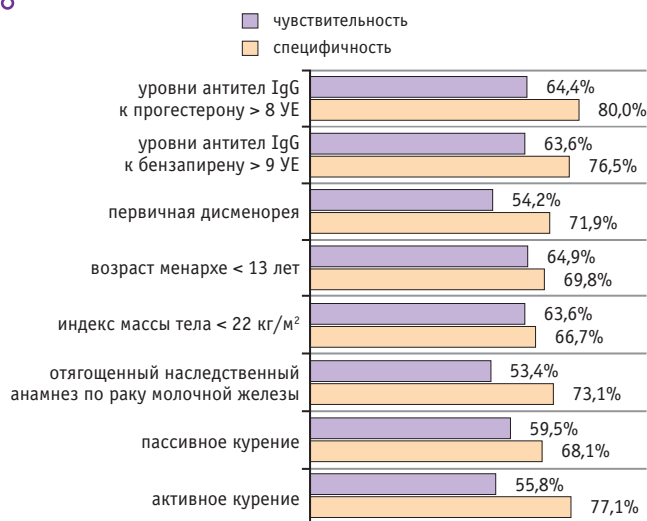
менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровни АТ IgG к Вр > 9 УЕ и АТ IgG к Р > 8 УЕ.

Результаты бинарной логистической регрессии в рамках прогнозирования развития эндометриоза приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014; 348: g1752. DOI: 10.1136/bmj.g1752
- Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., Bonaccorsi G., Spadaro S., Volta C.A. et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 2017: 7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238
- Carpinello O.J., Sundheimer L.W., Alford C.E., Taylor R.N., DeCherney A.H. Endometriosis. [Updated 2017 Oct. 22]. In: De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K., Feingold K.R., Grossman A., Hershman J.M. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/> (дата обращения — 15.12.2018).
- Sheveleva T., Bejenar V., Komlichenko E., Dedul A., Malushko A. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis. *Gynecol. Endocrinol*. 2016; 32(suppl.2): S75–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1232789
- Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362(25): 2389–98. DOI: 10.1056/NEJMcp1000274
- Moini A., Malekzadeh F., Amirchaghmaghi E., Kashfi F., Akhoond M.R., Saei M. et al. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women. *Arch. Med. Sci*. 2013; 9(3): 506–14. DOI: 10.5114/aoms.2013.35420
- Surrey E., Carter C.M., Soliman A.M., Khan S., DiBenedetti D.B., Snabes M.C. Patient-completed or symptom-based screening tools for endometriosis: a scoping review. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017; 296(2): 153–65. DOI:10.1007/s00404-017-4406-9

Рис. Сравнительная характеристика информативности клинико-анамнестических показателей и иммунологических маркеров при наружном генитальном эндометриозе



Сравнительная характеристика информативности клинико-анамнестических показателей и иммунологических маркеров представлена на рисунке.

Среди выявленных факторов риска показателем, обладающим наибольшей чувствительностью в прогнозировании НГЭ, является возраст менархе < 13 лет (64,9%), а наибольшей специфичностью — уровень АТ класса IgG к Р > 8 УЕ (80,0%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты могут быть использованы для создания комплексной системы прогнозирования наружного генитального эндометриоза, основанной на оценке как клинико-анамнестических факторов риска, так и иммунологических маркеров эндометриоза.

- Fasciani A., Repetti F., Binda G.A., Puntoni M., Meroni M.G., Bocci G. Endometriosis index: a software-derived score to predict the presence and severity of the disease. *J. Endometriosis*. 2010; 2(2): 79–86. DOI: 10.1177/228402651000200205
- Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Kennedy S.H., Jenkinson C., Zondervan K.T.; World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil. Steril*. 2012; 98(3): 692–701.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.022
- Yeung P., Bazinet C., Gavard J.A. Development of a symptom-based, screening tool for early-stage endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *J. Endometriosis*. 2014; 6(4): 174–89. DOI: 10.5301/je.5000200
- Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 19(2): 20–6. [Chervov V.O., Artyumuk N.V., Danilova L.N. Gormonopodobnye ksenobiotiki i ginekologicheskie problemy. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 19(2): 20–6. (in Russian)]
- Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 19(4). URL: <http://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/301/541> (дата обращения — 15.12.2018). [Chervov V.O., Artyumuk N.V., Danilova L.N., Polenok E.G. Antitela k benzo[a]pirenu, estradiolu i progesteronu u zhenshchin s naruzhnym genitalnym endometriozom. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 19(4). URL: <http://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/301/541> (data obrashcheniya — 15.12.2018). (in Russian)]