

Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л.

# Модель прогноза наружного генитального эндометриоза

ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск

Igenbaeva E.V., Uzlova T.V., Kurenkov E.L.

## Model prediction of external genital endometriosis

### Резюме

Актуальность. Проблема эндометриоза остается одной из актуальных в со-временной гинекологии не только в Российской Федерации, но и во всем ми-ре. Отсутствие патогномичных симптомов, неинвазивных способов диагно-стики данного заболевания приводит к задержке постановки диагноза на 8-10 лет, следствием чего являются бесплодие, ухудшение качества жизни, иногда полная потеря трудоспособности у женщин. Цель: Создание математической модели прогноза наличия наружного генитального эндометриоза с использо-ванием показателей активности районов ядрышковых организаторов эутопи-ческого эндометрия на разных стадиях менструального цикла. Материал и методы. Для создания модели прогноза методом логистического множествен-ного регрессионного анализа (пошаговый метод) использовали показатели активности районов ядрышковых организаторов эутопического эндометрия в каждой стадии менструального цикла у женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него. Результаты. После проведения логистического множественного регрессионного анализа получено три математические моде-ли, из которых наибольшую чувстви-тельность и специфичность имела модель с использованием показателей активности районов ядрышковых организато-ров эутопического эндометрия в среднюю стадию фазы секреции ( чувстви-тельность модели 78,0%, специфичность — 85,6%, общий процент — 81,8%). Вывод. Предложенная модель может быть использована в качестве способа мало-инвазивной диагностики наружного генитального эндометри-оза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, неинвазивная диагностика, ядрышковые ор-ганизаторы

### Summary

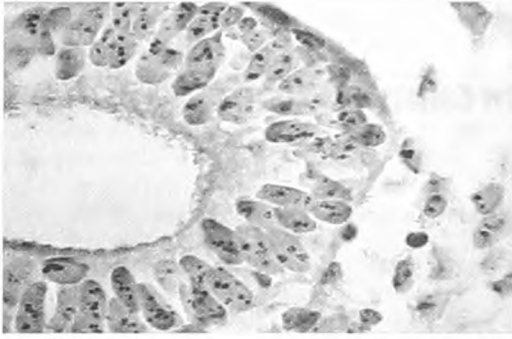
Relevance. The problem of endometriosis remains one of the topical issues in modern gynecology, not only in the Russian Federation, but throughout the world. The absence of pathognomonic symptoms, non-invasive methods of diag-nosing this disease leads to a delay in diagnosis for 8-10 years, resulting in infer-tility, deterioration in the quality of life, and sometimes complete disability in women. Objective: To create a mathematical model for the prediction of the pres-ence of external genital endometriosis using the activity indicators of nucleolar re-gions of eutopic endometrium at different stages of the menstrual cycle. Material and methods. To create a forecast model using logistic multiple regression analy-sis (step-by-step method), activity indicators of nucleolar organizers of eutopic endometrium were used in each stage of the menstrual cycle in women with external genital endometriosis and without it. Results. After conducting a logistic mul-tiple regression analysis, three mathematical models were obtained, of which the model with the activity indicators of nucleolar organizers of eutopic endometrium had the highest sensitivity and specificity during the middle phase of the secretion phase (model sensitivity 78.0%, specificity - 85.6%, total percentage - 81.8%). Conclusion. The proposed model can be used as a method for minimally invasive diagnosis of external genital endometriosis.

**Key words:** endometriosis, non-invasive diagnosis, nucleolar organizers.

### Введение

Проблема эндометриоза остается одной из актуальных в современной гинекологии не только в Российской Феде-рации, но и во всем мире. Заболеванием страдает примерно 10% женщин, в основном, репродуктивного возраста [1, 2, 3]. Эндометриоз приводит к бесплодию, ухудшению качества

жизни, иногда полной потери трудоспособности у женщин, что позволяет отнести его к социально значимым заболева-ниям [3, 4]. Распознать патологию крайне сложно, что приво-дит к задержке постановки диагноза в среднем на 8-10 лет [4]. Лапароскопия считается «Золотым стандартом» диагностики наружного генитального эндометриоза, однако данный метод



**Рис. 1.— Эндометрий средней стадии фазы пролиферации. Аргентафинная реакция с 50% коллоидным раствором серебра; х 1000.**

инвазивный и дорогостоящий. За последние 20 лет проведены многочисленные исследования, посвященные поиску способов неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза. Например, в качестве скринингового метода предлагали использовать повышение экспрессии ароматазы в эутопическом эндометрии [5, 6], но данный тест не оправдал себя в практическом применении. Также проводили исследования диагностической значимости маркера СА-125 при эндометриозе, но результаты показали его низкую чувствительность [7]. Проблема малоинвазивной диагностики эндометриоза не теряет актуальности, научные исследования в данном направлении продолжают [8, 9, 10].

**Цель исследования:** создание математической модели прогноза наличия наружного генитального эндометриоза с использованием показателей активности районов ядрышковых организаторов эутопического эндометрия на разных стадиях менструального цикла.

## Материалы и методы

В исследовании определяли активность районов ядрышковых организаторов по методу Д. Крокера в эутопическом эндометрии женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него на каждой стадии менструального цикла.

Для определения активности районов ядрышковых организаторов на протяжении менструального цикла от ранней стадии фазы пролиферации к поздней стадии фазы секреции использовали парафиновые блоки биоптатов эндометрия, фиксированных в 10% растворе формалина, от 68 женщин (N=68). Из них на основании данных лапароскопии были сформированы группы. 38 женщин (группа I, N=38) с признаками наружного генитального эндометриоза I, II, III стадии заболевания согласно классификации Американского общества репродуктивной медицины 1996г, 30 женщин (группа II, N=30) без признаков наружного генитального эндометриоза.

В каждой группе эндометрий был распределен на подгруппы в зависимости от фазы цикла. А—эндометрий ранней стадии фазы пролиферации (NIA=6, NIIA=5), В—эндометрий средней стадии фазы пролиферации (NIB=7, NIIB=5), С—эндометрий поздней стадии фазы пролиферации (NIC=7, NIIC=5), D —эндометрий ранней стадии

фазы секреции (NID=6, NIID=5), Е —эндометрий средней стадии фазы секреции (NIE=6, NIIIE=5), F —эндометрий поздней стадии фазы секреции (NIF=6, NIIIF=5). Соответствие эндометрия стадии и фазе менструального цикла по Витту (1960г) определяли, используя гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Для определения активности районов ядрышковых организаторов в эндометрии менструальной фазы у 18 женщин были собраны менструальные выделения с помощью менструальной чаши в первый день менструального цикла. Из них 10 (N=10) имели наружный генитальный эндометриоз I-IV стадий заболевания согласно классификации Американского общества репродуктивной медицины 1996г (группа IG) и 8 (N=8) были без признаков наружного генитального эндометриоза (группа IIG) по данным лапароскопии.

Средний возраст пациенток в группе I (N=48) составил 30,5±5,6 года, в группе II (N=38) — 30,1±7,2. Из исследования был исключен эндометрий с признаками гиперпластических изменений (гиперплазия, полипы эндометрия), острого воспаления и хронического воспаления. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте, имели регулярный менструальный цикл, не получали гормональное лечение.

После проведенного отбора для определения активности ядрышковых организаторов с каждого парафинового блока изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали 50% коллоидным раствором нитрата серебра (Московский химический завод имени Войкова) по методу Д. Крокера (Крокер Д., 1999). В клетках железистого и покровного эпителия, фибробластах стромы эндометрия подсчитывали абсолютное число ядрышек, интрануклеолярных и экстрануклеолярных включений, абсолютное суммарное число включений на клетку при увеличении 1000 с масляной иммерсией и зеленым светофильтром (Рис.1).

Содержание ядрышек и интрануклеолярных аргентафинных включений (белков, ассоциированных с ядрышковыми организаторами, выявляемых серебрением) определяли в 250 клетках железистого эпителия (n=250), 250 клеток покровного эпителия (n=250) и 400 клеток фибробластов стромы (n=400) в каждой фазе от ранней пролиферации к поздней секреции, выражая их в абсолютных значениях. В менструальную фазу подсчет показателей активности районов ядрышковых организаторов производили в 250 клетках железистого эпителия (n=250) и 250 фибробластов стромы (n=250), в 100 клетках покровного эпителия (n=100). Полученные значения, [11, 12] использовали для создания модели прогноза наличия наружного генитального эндометриоза методом логистического множественного регрессионного анализа (с использованием пошагового метода), который проводили для каждой фазы менструального цикла. Для расчетов использовали пакет прикладных программ SPSS7, Excel Microsoft Office 2010.

## Результаты и обсуждение

После проведения логистического множественного регрессионного анализа (пошаговый метод) с использованием показателей активности районов ядрышковых

организаторов эутопического эндометрия в среднюю стадию фазы секреции у женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него в модель были включены статистически значимые показатели (критерий Хосмера-Лемешова). Число ядрышек на ядро клетки железистого эпителия (X1), число экстрануклеолярных включений на ядро клетки железистого эпителия (X2), суммарное число экстрануклеолярных включений на клетку железистого эпителия (X3), абсолютное число экстрануклеолярных включений на ядро клетки покровного эпителия (X4), суммарное число экстрануклеолярных включений на клетку покровного эпителия (X5), константа — -7,007.

На основании данных показателей было построено уравнение модели прогноза вероятности наличия наружного генитального эндометриоза. При подстановке коэффициентов В в общее уравнение, была получена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность наличия у женщины наружного генитального эндометриоза.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(7,007 + 0,739 \cdot X1 + 2,047 \cdot X2 + 0,609 \cdot X3 + 0,777 \cdot X4 + 0,587 \cdot X5)}}$$

Если вероятность, рассчитанная по формуле, больше 0,5, пациентка попадает в группу риска по наличию наружного генитального эндометриоза. Чувствительность модели 78,0%, специфичность — 85,6%, общий процент — 81,8%.

В результате проведения логистического множественного регрессионного анализа (с использованием пошагового метода) с использованием показателей активности районов ядрышковых организаторов эутопического эндометрия в позднюю стадию фазы пролиферации у женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него в модель были включены статистически значимые показатели (критерий Хосмера-Лемешова). Суммарное число экстрануклеолярных включений на клетку железистого эпителия (X1), абсолютное число экстрануклеолярных включений на ядро клетки покровного эпителия (X2), константа — -5,840

На основании данных показателей было построено уравнение модели прогноза вероятности наличия наружного генитального эндометриоза. При подстановке коэффициентов В в общее уравнение, была получена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность наличия у женщины наружного генитального эндометриоза.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(5,824 + 0,189 \cdot X1 + 0,829 \cdot X2)}}$$

Если вероятность, рассчитанная по формуле, больше 0,5, пациентка попадает в группу риска по наличию наружного генитального эндометриоза. Чувствительность модели 75,2%, специфичность — 75,6%, общий процент — 75,4%.

На основе проведения логистического множественного регрессионного анализа (пошаговый метод) с использованием показателей активности районов ядрышковых организаторов эутопического эндометрия

в менструальную фазу у женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него в модель были включены статистически значимые показатели (критерий Хосмера-Лемешова). Абсолютное число ядрышек на клетку фибробласта (X1), абсолютное число интрануклеолярных включений на ядро клетки покровного эпителия (X2), абсолютное число ядрышек на клетку железистого эпителия (X3), константа — -4,519.

На основании данных показателей было построено уравнение модели прогноза вероятности наличия наружного генитального эндометриоза. При подстановке коэффициентов В в общее уравнение, была получена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность наличия у женщины наружного генитального эндометриоза.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(4,519 + 0,809 \cdot X1 + 0,819 \cdot X2 + 0,869 \cdot X3)}}$$

При вероятности, рассчитанной по формуле, больше 0,5, пациентка попадает в группу риска по наличию наружного генитального эндометриоза. Чувствительность модели 63,0%, специфичность — 74,0%, общий процент — 68,5%.

Логистический регрессионный анализ (пошаговый метод), проведенный с использованием активности районов ядрышковых организаторов эутопического эндометрия других фаз менструального цикла не показал значимых результатов.

Проведенное исследование показало возможность использования показателей активности районов ядрышковых организаторов эутопического эндометрия поздней стадии фазы пролиферации, средней стадии фазы секреции, менструальной фазы для расчета прогноза вероятности наличия наружного генитального эндометриоза. Методом логистического множественного регрессионного анализа получено три математические модели, из которых наибольшую чувствительность и специфичность имела модель с использованием показателей активности районов ядрышковых организаторов в среднюю стадию фазы секреции (чувствительность модели 78,0%, специфичность — 85,6%, общий процент — 81,8%).

## Заключение

Предложенная модель обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использована в качестве способа малоинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза. ■

*Куренков Евгений Леонидович, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор. РФ. г. Челябинск. Игенбаева Елена Валерьевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ, г. Челябинск. Узлова Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. РФ г. Челябинск. Автор, ответственный за переписку — Игенбаева Елена Валерьевна, 454092, ул. Воровского, 64, Челябинск, Челябинская обл. e-mail:bulba2606@mail.ru.*

**Литература:**

1. 1.Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.Н., Обельчак И.С. Диагностика эндометриоза. В кн.: Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 409-451.
2. 2.Дамиров М.М., Олейникова О.Н., Майорова О.В. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача : Монография. М.: БИНОМ; 2013.
3. 3.Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. 4.Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Паилов В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
5. 5.Dheenadayalu K., Mak I., Gordts S., Campo R., Higham J., Puttemans P. et al. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 78(4): 825-9. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)03324-1
6. 6.Kitavaki J., Kusuki I., Koshiba H., Tsukamoto K., Fushiki S., Honjo H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril.* 1999; 72(6): 1100-6. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00424-0
7. 7.Cheng Y.M., Wang S.T., Chou C.Y. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(3): 375-80. DOI: 10.1097/00006250-200203000-00003
8. 8.Gao Y., Shen M.H., Ma X.N., Li J., Tian J. Hormonal biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis: a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PROSPERO*2018:CRD42018105126. Available at: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018105126](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018105126).
9. 9. Gupta D., Hull M.L., Fraser I., Miller L., Bossuyt P.M., Johnson N. et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD012165. DOI: 10.1002/14651858.CD012165.
10. 10. Kavoussi S.K., Lim C.S., Skinner B.D., Lebovic D.I., As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28(4): 267-76. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000288.
11. 11. Куренков Е.Л., Игенбаева Е.В., Узлова Т.В. Активность ядрышковых организаторов в клетках железистого и покровного эпителия эндометрия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018. Т.67. №6. С. 45-49.
12. 12. Куренков Е.Л., Игенбаева Е.В., Узлова Т.В. Активность ядрышковых организаторов в клетках эндометрия менструальных выделений у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2018, Том 15, № 6. С.824-829. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-824-829