Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Сороченко Анжелика Анатольевна

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

14.01.01- Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук Новикова Владислава Александровна

### ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 3 Глава I. Современные представления о хроническом сальпингоофорите.
риски снижения овариального резерва в репродуктивном возрасте (Обзор
литературы)10
1.1. Значимость проблемы сохранения фертильности женщин
1.2. Современные подходы к возрастной градации фаз репродуктивного
периода11
1.3. Факторы риска снижения овариального резерва в репродуктивном
возрасте
1.4. Дискуссия по оценке значимости маркеров овариального резерва 18
1.5. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в
ракурсе современного состояния репродуктивного здоровья женщин 24
Глава II. Материал и методы исследования
Глава III. Результаты собственных исследований
3.1. Возрастные характеристики женщин групп сравнения36
3.2. Состояние овариального резерва у женщин групп сравнения47
3.3. УЗИ молочных желёз и мочевого пузыря у женщин групп сравнения 61
Глава IV. Анализ собственных результатов исследования
Глава V. Значимость оценки овариального резерва у женщин с хроническим
сальпингоофоритм91
Заключение
Практические рекомендации
Список сокращений
Список литературы

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Актуальность темы исследования и степень ее разработанность. Сохранение и восстановление фертильности женщины остаётся глобальной задачей современной гинекологии, репродуктологии [2, 3, 21, 22, 55]. Повышение уровня репродуктивной культуры населения, развитие системы охраны репродуктивного здоровья с учетом особенностей состояния здоровья женщин, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, оказание помощи женщинам в ситуации репродуктивного выбора составили одно из направлений «Национальной стратегии» действий в интересах женщин на 2017 - 2022 годы, утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации [49]. 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» [22].

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют известную угрозу для репродуктивного здоровья женщины, часто протекает бессимптомно [11]. Отсутствие инфекции нижних половых путей не исключает диагноз ВЗОМТ. Несмотря на то, что ВЗОМТ принято считать характерными для молодых женщин [62, 130, 125], они диагностируется в 1,1% случаев у женщин в возрасте от 16 до 45 лет [127]. Острые воспалительные заболевания придатков матки чаще наблюдаются в возрастной группе 20-25 лет, хронические процессы и их последствия – у женщин 26-40 лет [50, 68]. Несмотря на то, что у некоторых женщин возможна спонтанная регрессия симптомов, около 20% женщин с ВЗОМТ становятся бесплодными, 40% развивают хроническую боль. К особенностям современного социума относят так называемые связанные с путешествием инфекций, передающиеся половым путем или сезонные острые воспалительные заболеваний органов малого [152].

Сегодня регламентированы принципиальные диагностические и лечебные подходы относительно ВЗОМТ [11], известен потенциальный негативный эффект ВЗОМТ на овариальный резерв (ОР) женщины. До настоящего времени исследуется вклад возраста в функционирование репродуктивной системы [145]. Так, поздний репродуктивный возраст женщины требует особого преимплантационного скрининга для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10]. Сохраняется дискуссия по значимости данных маркеров для оценки ОР у женщин, планирующих или не планирующих беременность, вступающих или не вступающих в программы ВРТ [23, 109, 111].

Несмотря на то, что репродуктологи рассматривают ВЗОМТ как потенциальный фактор риска снижения овариального резерва, в современных руководствах, касающихся ВЗОМТ, отсутствуют рекомендации по контролю овариального резерва, мерах по его сохранению и профилактике снижения. Сохраняющаяся необходимость в изучении влияния ВЗОМТ на состояние овариального резерва женщин явилось основание 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 эстрогендефицита.

#### 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 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 (ЧАФ), уровень эстрадиола и АМГ (р<0,0001). Установлено 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 ЧАФ и АМГ. Показана линейная и нелинейная связь между маркерами овариального резерва, толщиной железистой ткани молочной железы и диаметром уретры у женщин с хроническим сальпингоофоритом 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 негативного влияния ХрСО на ОР и органы-мишени женских половых гормонов (железистая ткань молочные железы, уретра). Предложены дифференцирующие критерии ОР у женщин в различные фазы репродуктивного возраста с ХрСО и без него. Обоснована необходимость контроля маркеров ОР 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 математическая модель математического прогноза патологического снижения ОР 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., В.А. Крутова).

### Положения, выносимые на защиту:

1. Патогенетическими детерминантами, определяющими дифференцировку женщин с XpCO в различные фазы репродуктивного возраста, явля-

ются 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* ( $\chi$ 2=25,44, p=0,001) и *Staph.spp*. ( $\chi$ 2=26,92, p=0,0007)) факторы. Значимое различие показателей овариального резерва у женщин с XpCO 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 ОР для объема яичников и уровня эстрадиола; в периоде расцвета для объема яичников и уровня эстрадиола, в позднем репродуктивном периоде ЧАФ 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 ОР 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, апробации результатов, личное участие

**автора.** Исследование выполнялось согласно основным принципам доказательной медицины. Для обработки и анализа полученных результатов использовались статистические пакеты SPSS v15.0, Microsoft Excel 2007, Statistica 12.0.

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 11м конгрессе Европейского Общества Гинекологии (Чешская Республика, Прага, 25 октября 2015 г.); ІХ 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<sup>м</sup> Евразийском Саммите «Женское здоровье» (Москва, 29-30 мая, 2018).

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 хроническим сальпингоофоритом, внедрена в клиническую практику Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр» города Краснодара, что подтверждается актами 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.

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.

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

## ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕ-СКОМ САЛЬПИНГООФОРИТЕ. РИСКИ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Значимость проблемы сохранения фертильности женщин

В 2017 году (8 марта) распоряжением Правительства Российской Федерации была утверждена «Национальная стратегия» действий в интересах женщин на 2017 - 2022 годы (№ 410-р), в которой определены основные направления государственной политики в отношении женщин по реализации прав и свобод, реализации возможностей в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации, общепризнанными принципами и нормами международного права, международными договорами Российской Федерации [49]. Одним из направлений Стратегии явилось повышение уровня репродуктивной культуры населения, развитие системы охраны репродуктивного здоровья с учетом особенностей состояния здоровья женщин, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (включая экстракорпоральное оплодотворение), оказание помощи женщинам в ситуации репродуктивного выбора.

12–15 сентября 2016 года 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» [22].

По данным ВОЗ (2017) с начала 2000-х годов многие государства, члены Европейского региона ВОЗ, достигли значительного прогресса в улучшении ключевых показателей сексуального и репродуктивного здоровья (СРЗ) населения [148]. Средний показатель материнской смертности также снизился более чем наполовину, с 33 материнская смертность на 100 000 живорождений в 2000 году до 16 в 2015 году. Показатель распространенности контрацепции с использованием современных методов несколько увеличился с 55,6% в 2000

до 61,2% в 2015 году, в основном в результате увеличения использования в восточной и южной Европе. Уровень абортов снизился с 489 абортов на 1000 живорождений в 2000 году до 228 в 2013 году. Однако, для СРЗ в Европейском регионе ВОЗ остаются проблемы, которые созвучны основной проблематике настоящего диссертационного исследования. Так, 21% подростков в возрасте 15 лет, являются сексуально активными, и многие имеют ИППП или незапланированные беременности, так как не используют презервативы или эффективные методы контроля рождаемости. Увеличилось количество хламидийной инфекции в странах Европейского союза и Европейского экономического пространства, в то время как эти инфекции считаются недооценены в Содружестве Независимых Государств. Каждая из шести пар в Европе страдает бесплодием. Если лечение частично оплачивается социальными системами, пациенты рано обращаются за лечением, повышая свою эффективность; если же лечение в значительной степени оплачивается супружеской парой, есть задержки в лечении и в его эффективности. Неудовлетворенные потребности в планировании семьи, основанные на самых последних доступных данных, варьируются от 5% до почти 23% в государствах-членах Европейского региона ВОЗ. Существует дефицит информации о сексуальности, планировании семьи, беременности и родах, ИППП, бесплодии, профилактике рака шейки матки и менопаузе. Таким образом, проблема поиска путей решения сохранения фертильности женщины сохраняет актуальность до настоящего времени, что объясняет целесообразность проведения настоящего исследования.

# 1.2. Современные подходы к возрастной градации фаз репродуктивного периода

Возрастные дефиниции репродуктивного возраста крайне важны во многих аспектах [1, 97, 23, 75, 92, 93]. По мнению экспертов ВОЗ, уровень материнской смертности определяется сочетанием двух факторов: 1) риском смерти при одной беременности или одном рождении; 2) уровнем фертильности (то есть количеством беременностей или родов у женщины репродуктив-

ного возраста). ВОЗ репродуктивный период ограничивает 15-49 годами, в соответствии с чем основываются расчеты материнской смертности: Число материнских смертей в возрасте 15-49 лет/ Число всех женщин, умерших в возрасте 15-49 лет [149].

В пересмотренных в 2011 году критериях старения репродуктивной системы женщины STRAW-10 [97], впервые предложенные в 2001 году Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы +10 (Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW-1), конкретных возрастных критериев, ограничений репродуктивного возраста не указывается [97]. Менархе указывается, как точка отсчета ранней фазы (стадии -5) репродуктивного периода.

Согласно отечественным исследователям, в перспективе реализации фертильности репродуктивный возрастной период женщины подразделяется на раннюю (18—24 года), зрелую (25—34 года) и позднюю (35—44 года) фазы [64]. При этом, Станоевич И.В. [64], основываясь не только на мировой, но и на собственный исследовательский материал, подчеркивает, что любая система организма женщины, и репродуктивная в том числе, претерпевает индивидуальные по темпу развития и угасания этапы развитии (становления, расцвета и угасания).

Согласно критериям STRAW+10, этапы старения репродуктивной системы женщины соответствуют трём фазам: ранней (стадия -5), расцвета (стадия -4) и поздней (стадии -3b и -3a). И если для поздней фазы стадии менопаузального перехода и для ранней фазы постменопаузы указаны конкретные временные интервалы их продолжительности, то для фаз репродуктивного периода продолжительность указана, как «различная».

Трудности объективной оценки начала или завершения стадии или фазы репродуктивного возраста объясняется и тем, что согласно отечественных федеральных «Клинических рекомендаций (Протоколов) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста» [36] возраст 27 лет расценивается как своевременный возраст начала старения яичников, рекомендуется реализовывать фертильность в раннем репродуктивном периоде.

Однако такие характеристики, как снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, повышение ФСГ, уменьшение числа антральных фолликулов, являются эндокринными критериями позднего репродуктивного периода.

Согласно сведениям Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (Росстата), оценка состояния здоровья женщин начинается с 15-летнего возраста [31].

За рубежом для разделения пациентов на возрастные группы приемлемы критерии Бюро цензов США [144], в котором выделяются возрастные группы 18–24 лет, 25–29 лет, 30–34 лет и 35–40 лет [116]. Отметим, что Lundsberg L.S. et al. [116] при интерпретации ряда результатов объединяли, так называемые, средние возрастные категории (25-29 и 30-34 года) в одну группу.

И.В. Кузнецова [38] началом позднего репродуктивного возраста указывает 35 лет, подчеркивая особые подходы к выбору метода гормональной контрацепции. В «Рекомендациях Международного Общества по Менопаузе 2016 г. [74] по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии» менопауза, как ретроспективное подтверждение последней менструации, считается преждевременной в возрасте до 40 лет, независимо от естественного или ятрогенного (хирургического, химиотерапевтического, лучевого или какого-либо другого вмешательства) фактора [74]. При возрасте менопаузы до 45 лет установлен увеличенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, аффективных расстройств и деменций.

В современной литературе [44] акушерами-гинекологами представлены клинические сведения, при которых предлагается разделение репродуктивного возраста на ранний (18-24 лет), активный (25-34 лет) и поздний (35-45 лет). Steiner A.Z. et al., (2017) к позднему репродуктивному возрасту относят 30-44 года [136].

В 2017 году в «Информационном бюллетене по целям устойчивого развития в области здравоохранения» ВОЗ к репродуктивному отнесен возраст 15-49 лет [148].

В рекомендациях Организации Объединенных Наций по «Всемирное использование контрацептивных средств» [142], по данным ВОЗ «Всемирная статистика здравоохранения 2017 года» [151] к репродуктивному возрасту отнесен период 15-49 лет.

Увеличение возраста в рамках репродуктивного периода снижает вероятность спонтанной фертильности. Liu K. et al. [113] рекомендовали информировать женщин в возрасте от 20 до 30 лет о возрастном риске бесплодия, снижении эффективности ВРТ (за исключением донорства яйцеклетки) в возрасте 30-40 лет, увеличении времени зачатия после 35 лет, необходимости направления женщины> 35 лет для лечение бесплодия через 6 месяцев после попытки забеременеть. Функциональная диагностика яичников может быть проведена у женщин ≥ 35 лет или у женщин <35 лет с факторами риска для снижения овариального резерва. К факторам снижения овариального резерва отнесены наличие одного яичника, предшествующая операция на яичнике, плохой ответ на фолликулостимулирующий гормон, предыдущее воздействие химиотерапии или лучевой терапии или необъяснимое бесплодие.

Ellen W. Freeman и Mary D. Sammel опубликовали результаты продолжительного когортного исследования женщин позднего репродуктивного периода [89]. Оказалось, что тенденции по изменению уровня репродуктивных гормонов (эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютинизирующего гормона, ингибина В, дегидроэпиандростерона, тестостерона и антимюллерова гормона) в зависимости от кофакторов (раса, индекс массы тела (ИМТ), возраст, физические и поведенческие особенности) происходят задолго до наступления менопаузы.

Репродуктологи, при делении женщин репродуктивного возраста на подгруппы, руководствуются рекомендациями, принятыми Российской ассоциацией репродукции человека и Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): до 34 лет, 35–39 лет и более 40 лет [1, 40]. Учи-

тывая репродуктивные планы женщин, включенных в настоящее исследование, нами за основу была принята данная возрастная градация женщин репродуктивного возраста.

# 1.3. Факторы риска снижения овариального резерва в репродуктивном возрасте

Факторы риска снижения овариального резерва в репродуктивном возрасте чрезвычайно разнообразны [73, 91, 112, 114, 117, 118, 131, 137, 140, 141].

В Российских Клинических рекомендациях (Протоколах) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста» [36] к заболеваниям, влияющих на снижение овариального резерва относят аутоиммунный тиреоидит (OP=4,5), олигоменорея с менархе (OP=3,6) и перенесенные паротит и краснуха (OP=2,88 и OP=2,82 соответственно).

Согласно исследованиям, проведенным на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ аспирантом Аутлевой Ф.Р. [6], основными факторами риска снижения овариального резерва в репродуктивном возрасте являются неоднократная индукция овуляции, перенесенные операции на яичниках с применением коагуляционных методов или удалением ткани яичника (резекция, цистэктомия), воспалительные заболевания органов малого таза, позднее менархе, бесплодие. Было установлено, что при наличии в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза у 48% женщин с крайне низким овариальным резервом и у 36% женщин с низким овариальным резервом лечения производилось в условиях стационара, и число госпитализаций в стационар у женщин с крайне низким овариальным резервом достигало  $2,17\pm0,15$ , у женщин с низким овариальным резервом -  $1,9\pm0,12$ . Однако, в данном исследовании так же не дифференцировались результаты в зависимости от фаз репродуктивного возраста, степени выраженности и типа воспалительных заболеваний органов малого таза, что открывает перспективы для настоящего диссертационного исследования [6].

До настоящего времени продолжаются исследования, определяющие вклад возраста в функционирование репродуктивной системы [145].

Известно, что воспаление является неотъемлемым необходимым компонентов фолликулогенеза. Например, клетки гранулезы антральных фолликулов инициируют воспаление в ответ на бактериальные патоген-ассоциированные молекулярные структуры через Toll-подобные рецепторные пути [123].

Тем не менее, длительный воспалительный процесс отличается спектром возможностей провоцировать ДНК-индуцированную гибель клеток: от специфических повреждений ДНК до процессов вследствие повреждения ДНК и апоптоза [124]. Пролиферация клеток, индуцированная воспалением, потенцирует мутации, вызванные повреждением ДНК in vivo [103].

Хроническом заболеваниям органов малого таза уделяется общемировое пристальное внимание, непрерывно пересматривается общая концепция об их представлении [16-18, 48, 99, 104, 105, 115, 120, 129, 132, 134, 147, 150, 153, 156]. Cui L. et al. (2016) изучили потенциальный негативный эффект хронического воспаления органов малого таза на овариальный резерв женщины при клиническом обследовании женщин с двусторонней окклюзией маточных труб и без нее [83]. Оказалось, что женщины были сопоставимы по возрасту  $(31,43 \pm 4,94 \text{ года против } 30,85 \pm 5,11 \text{ лет, p} = 0,31)$  и количеству родов в анамнезе (51,60% против 45,60%, p = 0.29). Однако, женщины с окклюзией маточных труб отличались более высоким ИМТ (22,89 (4,44) кг / м2 против 21,64 (4,12) кг / м2, p = 0,03). По данным Cui L. et al. (2016) наименьший уровень АМГ наблюдался у женщин с двусторонней окклюзией маточных труб, чем без нее (2,62,62,62) нг/мл против 3,37,(3,11) нг / мл, p=0,03), даже после нормализации ИМТ [83]. Никаких различий не было обнаружено в количестве антральных фолликулов, ФСГ, ЛГ, Е2 и Т. Cui L. et al. (2016) на основании собственных исследований пришли к выводу, что у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза вплоть до двусторонней трубной окклюзии отмечено достоверное снижение уровня АМГ, как маркера овариального резерва яичника, и следует понимать и оценивать соответствующие риски для женской фертильность при данной патологии. По нашему

мнению, повышенный или более высокий ИМТ может самостоятельно (конкурентно) влиять на состояние овариального резерва, что требует дополнительного изучения [83]. Согласно сведениям Nteeba J. et. al. (2013), алиментарное ожирение меняет иммунную клеточную инфильтрацию и экспрессию генов воспалительных цитокинов в тканях яичников и периовариальном жировом депо [122]. Так же, в исследовании Сui L. et al. (2016) не дается интерпретация результатов в зависимости от того, в какой фазе репродуктивного возраста (ранней, расцвета или поздней) находились женщины, что является задачей нашего (настоящего) диссертационного исследования [83].

Melanie Henes и соавт. (2015), опираясь на знания об отрицательном влиянии системной красной волчанки (СКВ) на женский овариальный резерв, оценили потенциальное влияние болезни Бекса (ББ), ревматоидного артрита (РА) и спондилоартрита (СА) на овариальный резерв, определяемый по уровню АМГ в сыворотке [98]. Средний возраст составил 26, 28,5 и 33 года, а средняя продолжительность заболевания составляла 6, 5,9 и 7 лет для РА, СА и ББ, соответственно. По сравнению с контролем, отмечено уменьшение уровня АМГ для PA до 1,8 нг / мл (контроль 2,4 нг / мл, P = 0,009), для CA до 1,5 нг / мл (контроль 2,3 нг / мл; P = 0.013) и для ББ до 1,1 нг / мл (контроль 1,9 нг / мл, P = 0.007). Таким образом, впервые было установлено снижение резерва яичников у пациентов с РА, СА или ББ. Предложены рекомендации для ревматологов: болезнь Бекса (ББ), ревматоидный артрит (РА) и спондилоартрит (СА) и др. оказывают отрицательное влияние на овариальный резерв. Беременность у женщин с ревматическими заболеваниями следует рекомендовать в двадцатилетиях. Для молодых женщин с ревматическими заболеваниями важна защита яичников до и во время цитотоксического лечения. Данное исследование подтвердило нашу заинтересованность в оценке влияния хронического воспалительного процесса, непосредственно затрагивающего ткань яичника, на овариальный резерв женщины.

В 2017 году Volkova N. И соавт., основываясь на сведения о том, что стволовые клетки обладают противовоспалительными и регенерирующими

свойствами, провели собственные исследования по изучению возможности восстановлении фертильности при помощи мезенхимальных стволовых клеток при экспериментально созданном воспалительном процессе в яичниках [146].

На 21-й день после внутривенного введение криоконсервированных мезенхимальных стволовых клеток (cMSCs) костного мозга при экспериментальном хроническом оофорите у животных способствует восстановлению овариального резерва. cMSCs оказывает модулирующее влияние на воспалительный процесс, восстановление фолликулогенеза, улучшение качества ооцитов и увеличение относительного числа эмбрионов, полученных после стимуляции суперовуляции, а также частота наступления беременности и среднего количества пометов в естественных эстральных циклах.

### 1.4. Дискуссия по оценке значимости маркеров овариального резерва

В течение последних десятилетий ведется поиск достоверных объективных параметров, позволяющих оценить «биологический возраст» яичников, овариальный резерв [23, 46, 47, 71, 102, 139, 154]. В 2008 году Nikolaou D. опубликовал статью «Насколько старые ваши яичники?» («How old are your eggs?»), ставшей очень популярной среди исследователей данного вопроса [121]. Учитывая быстрое истощение овариального резерва у 10% женщин после 30 лет, были выделены и предложены конкретные маркеры для оценки овариального резерва, которые используются до настоящего времени с целью прогнозирования шансов на успех при помощи репродуктивных технологий (ВРТ), а именно: сывороточного фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ), биофизических тестов, таких как объем яичников и максимальная скорость стромального кровотока яичника и число антральных фолликулов (ЧАФ). Подчеркивается, что все маркеры, кроме ЧАФ, косвенно характеризуют когорту антральных фолликулов, которые являются пулом фолликулов, готовых к росту [121].

Несмотря на прошедшие 10 лет, дискуссия по значимости данных маркеров для оценки овариального резерва у женщин, вступающих в программы ВРТ, планирующих беременность или нет, сохраняется [109, 111].

Goswami M. и Nikolaou D. (2017) пытались установить с учетом возраста женщин связь между уровнем АМГ и частотой последующего живорождения, а не только наступлением беременности [94]. Выделялись 4 группы женщин: 23-29 лет, 30-34 лет, 35-39 лет, 40-45 лет (Рисунок 1.1) [94]. Оказалось, что в двух более высоких возрастных группах средний уровень АМГ в группе с родами живым плодом был выше, чем в группе без родов. Вероятность наличия родов с живым плодом была значительно выше в трех возрастных группах с меньшим возрастом при уровне АМГ> 20 пмоль/л. Тем не менее, АМГ не был расценен как фактор, определяющий результат ЭКО, у молодых женщин, но был информативным для женщин старше 35 лет. У более старших женщин с значительно более высоким уровнем АМГ частота родов живым плодом была значительно выше, чем у их сверстников с низким уровнем АМГ (Рисунок 1.2). Однако, на основании крайне немногочисленности когорты обследованных женщин (наличие в группах две или три женщины, Рисунок 1.2) [94].

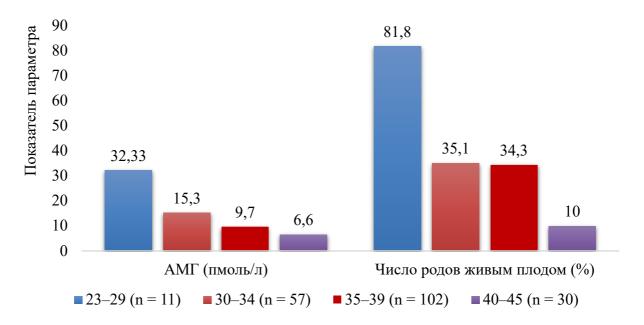


Рисунок 1.1 – Сравнение медианных уровней АМГ и показателей рождаемости в разных возрастных группах.

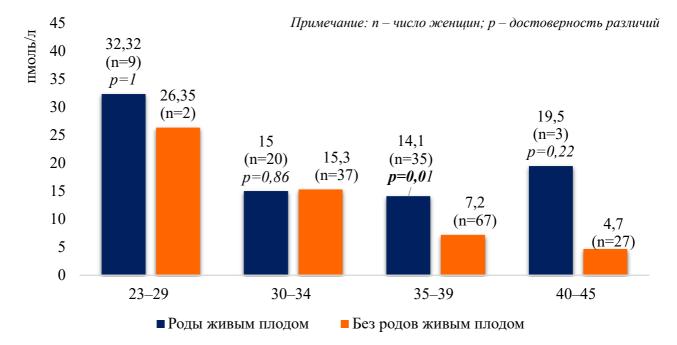


Рисунок 1.2 — Медиана уровня АМГ (пмоль / л) в группе с родами живым плодом и в группе без родов живым плодом.

Таким образом, по мнению Goswami M. и Nikolaou D. (2017) при консультировании женщин и прогнозировании родов с живым плодом после ЭКО оценка АМГ необходима, хотя возраст женщин играет важную роль в определении успеха лечения ЭКО [94].

По мнению Baber R. J. и соавт. рекомендаций Международного Общества по Менопаузе 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии, число антральных фолликулов, ФСГ, АМГ и ингибин В включены в качестве дополнительных критериев для оценки возрастных параметров женщины при назначении менопаузальной гормональной терапии. Они имеют большее значение для репродуктолога [74].

Однако, по результатам исследования Steiner A.Z. et al., (2017) можно считать, что для женщин в возрасте 30-44 лет при отсутствии бесплодия в анамнезе, наличие маркеров, соответствующих сниженному овариальному резерву, не связано со снижением фертильности [136]. Подобные выводы основаны на проведении проспективного когортного исследования (2008-март 2016 г.) женщин (N = 981) в возрасте от 30 до 44 лет без истории бесплодия,

которые пытались забеременеть в течение 3 месяцев или менее. Для оценки овариального резерва определяли уровень сывороточного антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и ингибин В в крови и уровень ФСГ в моче. Оценивалась кумулятивная вероятность зачатия на 6-й и 12-й циклы попытки и относительная способность к зачатию (вероятность зачатия в данном менструальном цикле). Обследовано 750 женщин, средний возраст, 33,3 года, 77% - европеоидной расы, 36% имели избыточный вес или ожирение. После корректировки на возраст, индекс массы тела, расу, текущий статус курения и недавнее использование гормональных контрацептивов, у женщин с низкими значениями AMГ (<0.7 нг / мл [n = 84]) не установлено достоверных различий в прогнозе вероятности зачатия на 6-й цикл попыток (65%, 95% ДИ, 50% - 75%) по сравнению с женщинами (n = 579) с нормальными значениями АМГ (62%, 95% ДИ, 57-66%) или с 12-ю циклами попытки (84 % [95% ДИ, 70% -91%] против 75% [95% ДИ, 70% -79%] соответственно). У женщин с высокими значениями  $\Phi C\Gamma$  в сыворотке (> 10 мМЕ / мл [n = 83]) не установлено достоверных различий прогнозируемой вероятности зачатия после 6 циклов попытки (63%, 95% ДИ, 50% -73%) по сравнению с женщинами (n = 654) с нормальными значениями (62%, 95%) ДИ, 57-66% или после 12 циклов попытки (82% [95% ДИ, 70% -89%] против 75% [95% ДИ, 70% -78%], соответственно). Для женщин с высокими значениями ФСГ в моче (> 11,5 мME / мг креатинина [n = 69]) не установлены достоверные различия в прогнозируемой вероятности зачатия после 6 циклов попыток (61%, 95% ДИ, 46%) -74%) по сравнению с женщинами (n = 660) с нормальными значениями (62%, 95% ДИ, 58-66%) или после 12 циклов попыток (70% [95% ДИ, 54% -80%] против 76% [95% ДИ, 72% -80%] соответственно). Уровни Ингибина В (n = 737) не были связаны с вероятностью зачатия в данном цикле (отношение риска на 1 мкг / мл, 0,999, 95% ДИ, 0,997-1,001). Таким образом, опровергается целесообразность использование анализов на содержание железа в сыворотке крови или уровней АМГ для оценки естественной фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста.

Егсап С.М. и соавт. в 2013 году опубликовали собственные результаты исследования, приводит ли трубная стерилизация к потере овариального резерва на основании гормональной и ультрасонографической оценки параметров овариального резерва у женщин, подвергшихся лапароскопической биполярной электродиссекции и трансекции [87].

Овариальный резерв (сывороточный ФСГ, эстрадиол и уровень АМГ, объем яичников и ЧАФ) оценивали в раннюю пролиферативную фазу в предоперационном (исходном) и послеоперационном (через три месяца) периоды. Ультрасонографические параметры овариального резерва до операции и после операции были основными параметрами оценки исхода. Дооперационный и третий месяц послеоперационных уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола и АМГ не имели статистически значимых различий (p = 0,101, p = 0,175, p = 0,254 и p = 0,079 соответственно). Ультрасонографические показатели овариального резерва не изменялись с точки зрения общего объема яичников и общего ЧАФ (p = 0,793 и p = 0,098, соответственно). Следовательно, краткосрочные результаты оценки ОР у женщин, подвергшихся лапароскопическим биполярной электродиссекции и трансекции, продемонстрировали незначительные изменения, особенно на уровнях АМГ.

Greenwood E.A. м соавт. в 2017 году решили проверить гипотезу о том, что женщины с необъяснимым бесплодием демонстрируют уменьшение овариального резерва по сравнению с общей популяцией [95]. Было проведено многоцентровое университетское клиническое обследование 277 здоровых женщин-партнеров с необъяснимым бесплодием, случайным образом, выбранным из многоцентрового исследования. Контроль включал 226 здоровых женщин. Оказалось, что показатели овариального резерва (АМГ, ЧАФ, АМГ/ЧАФ) не отличались между группами с учетом их возраста, расы, индекса массы тела, курения. Greenwood E.A. м соавт. (2017) пришли к выводу, что в настоящее время применяемые предикторами овариального резерва не отличают женщин с необъяснимым бесплодием от здоровых женщин с анало-

гичными демографическими характеристиками. Вопреки предложенной гипотезы, у женщин с необъяснимым бесплодием при ФСГ в нормальном диапазоне (≤12 МЕ / л) отсутствовало снижение овариального резерва, оцененного по АМГ и ЧАФ. Следовательно, данные маркеры могут не служить самостоятельными предикторами будущей фертильности.

Tal R. и соавт. в 2015 году опубликовали систематический обзор и метаанализ, оценивающие АМГ как предиктор имплантации и клинической беременности после концепции вследствие ВРТ (ЭКО/ИКСИ) [138]. Для АМГ рассчитывалась площадь под кривой (AUC) и диагностическое соотношение шансов (OR). В основу исследования легло 525 обсервационных исследований, из которых 19 были отобраны (5 373 женщин). ОR для АМГ как предиктор имплантации у женщин с неопределенным овариальным резервом (n = 1,591) составлял 1,83 (95% доверительный интервал [СІ] 1,49-2,25), тогда как AUC составлял 0,591 (95% ДИ 0,563-0,618). OR для AMГ как предиктора клинической беременности у этих женщин (n = 4,324) составляла 2,10 (95% ДИ 1,82-2,41), тогда как AUC составляла 0,634 (95% ДИ 0,618-0,650). Прогностическая информативность АМГ в наступлении беременности была наибольшей у женщин с низким овариальным резервом, в отличие от женщин с СПКЯ. Tal R. и соавт. (2015) пришли к заключению, что АМГ имеет слабую связь с частотой наступления имплантации и клинической беременности вследствие ВРТ, но сохраняет некоторую клиническую пользу при консультировании женщин, проходящих лечение бесплодия, особенно с низким овариальным резервом.

Месzekalski В. и соавт. в 2016 году провели анализ имеющейся информации касательно фертильности женщин позднего репродуктивного возраста, значимости определения уровня сывороточного АМГ [119]. Акцентировалось внимание на том, что настоящее время характерна склонность откладывать материнство, что является фактором риска уменьшения количества и качества ооцитов. АМГ видится как наилучший эндокринный маркер для оценки возрастного снижения овариального пула у здоровых женщин. АМГ может рас-

сматриваться, как маркер оценки потенциальной фертильности женщин и исхода беременности после ВРТ в позднем репродуктивном возрасте. Так же АМГ может достоверно предсказать бедный ответ в контролируемой стимуляции яичников.

Таким образом, считаем, что в настоящем диссертационном исследовании правомочно применение «стандартных» маркеров овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом в анамнезе, планирующих беременность, с обязательным учетом их возраста и реализации фертильности.

В 2017 году Ferraretti A.P. и др. Члены Европейского консорциума ЭКО-мониторинга (The European IVF-Monitoring Consortium, EIM) для Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в авторитетном издании Оксфордского университета «Репродукция человека» («Нитап Reproduction») на основании анализа 6 миллионов циклов охарактеризовали тренды ВРТ в Европе за последние 15 лет [88]. Так, 2,4% всех рождений в Европе в 2011 году были получены при помощи ВРТ. Данный показатель сохраняется стабильным до настоящего времени. Число циклов с переносом трёх или более эмбрионов неуклонно уменьшалось, как и частота многоплодных родов после ЭКО. Для настоящего диссертационного исследования представлял значительный интерес тот факт, что отмечен рост доли женщин в возрасте 40 лет и старше, получающих лечение в программах ЭКО.

Более того, в настоящее время значительную настороженность во всем мире представляет увеличение женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников (ПНЯ). В генезе ПНЯ основную роль отдают генетически предрасположенному аутоиммунному повреждению яичников [101].

# 1.5. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в ракурсе современного состояния репродуктивного здоровья женщин

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза обусловлено не только инфицированием верхних женских половых путей [18, 65], но и часто протекает бессимптомно, и отсутствие инфекции нижних половых

путей не исключает диагноз B3OMT [11, 68]. Несмотря на то, что B3OMT принято считать характерными для молодых женщин [130, 125], они диагностируются в 1,1% случаев у женщин в возрасте от 16 до 45 лет [127].

В 2014 году Schindlbeck C. et al. опубликовали собственные результаты исследования по сравнению вагинальных и внутрибрюшных культур (забранных при лапароскопии или лапаротомии) при диагностике ВЗОМТ или тубоовариального абсцесса [130]. Возраст женщин, включенных в исследование, составлял 40 лет, варьировал от 18 до 88 лет, что опровергает устоявшееся мнение о преобладании ВЗОМТ только у молодых женщин.

Согласно отечественным клиническим протоколам [11, 68], острые воспалительные заболевания придатков матки чаще наблюдаются в возрастной группе 20-25 лет, хронические процессы и их последствия – у женщин 26-40 лет [68].

Несмотря на то, что у некоторых женщин возможна спонтанная регрессия симптомов, около 20% женщин с ВЗОМТ становятся бесплодными, 40% развивают хроническую боль. При своевременном назначении эмпирического лечения уменьшается риск развития таких осложнений ВЗОМТ, как непроходимость маточных труб и бесплодие. Положительная прогностическая ценность клинического подтверждения диагноза ВЗОМТ составляет от 65% до 90% по сравнению с лапароскопией, и обсервационные исследования показали, что отсрочка лечения на три дня может снизить фертильность женщины [127].

В 2017 году было обновлено «Европейское руководство по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза», в котором регламентированы принципиальные диагностические и лечебные подходы [125]. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) обычно являются результатом инфекции, восходящей от эндоцервикса, вызывающей эндометрит, сальпингит, параметрит, оофорит, тубовариантный абсцесс и/или тазовый перитонит. Neisseria gonorrhoeae и Chlamydia trachomatis идентифицированы как возбудители ВЗОМТ, а Mycoplasma genitalium - как вероятная причина. Признана

роль анаэробов в генезе ВЗОМТ. Микроорганизмы вагинальной флоры, включая стрептококки, стафилококки, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae* могут быть связанными с воспалением верхних половых путей. Подмечено распространение смешанных инфекций и вариабельность относительной значимости различных патогенов в различных странах и регионах Европы [127].

Согласно «Европейского руководства по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза» [127] выделены факторы риска B3OMT, связанные с сексуальным поведением женщины. Первым фактором указан юный возраст, что является предметом дискуссии в настоящем исследовании с учетом набора женщин позднего репродуктивного периода. Так же, факторами риска являются наличие несколько партнеров, недавнего нового партнера (в течение предыдущих трех месяцев), перенесенные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) у женщины или ее партнера, что представляло в настоящем исследовании этические и личностные барьеры при сборе анамнеза, не было представлено в связи с невозможностью объективной оценки полученных сведений, их разнородность. К факторам риска ВЗОМТ отнесен внутриматочный контрацептив вообще и введение внутриматочного устройства в течение последних шести недель, прерывание беременности, гистеросальпингография, гистероскопия, инфузионная сонография, экстракорпоральное оплодотворение. Каждый из представленных факторов риска может вызвать ряд вопросов, как у ученых, так и у клиницистов. Тем не менее, данные рекомендации приняты и внедрены для применения в Европе.

Проблемы диагностики и выбора тактики лечения ВЗОМТ заключаются отчасти в том, что, как показали [130] при сравнении культур микроорганизмов, выделенных вагинально и интраоперационно из малого таза, результаты могут быть абсолютно противоположными. Так, при обследовании 73 женщин, только у 33 из них были выделены культуры микроорганизма, как вагинально, так и внутрибюшинно. У 33% женщин были обнаружены разные бактерии. Отметим, что в данном исследовании не было ни одного случая выявления *Neisseria gonorrhea*.

Очень важно учитывать болевой синдром, как ведущий маркер ВЗОМТ. Вот почему применение НПВС так актуально при лечении. Конечно, ВЗОМТ может быть симптоматическим или бессимптомным. Клинические симптомы ВЗОМТ не имеют чувствительности и специфичность (положительная прогностическая ценность клинического диагноза составляет 65-90% по сравнению с лапароскопической диагностикой) [125]. Для ВЗОМТ характерны следующие симптомы: боли в нижних отделах живота - обычно двусторонние, глубокая диспареуния (deep dyspareunia) - особенно недавнее начало, аномальное кровотечение - межменструальное кровотечение, посткоитальное кровотечения и меноррагии — ассоциированное с цервицитом и эндометритом, аномальные выделения из влагалища или шейки матки - в результате сопутствующего цервицита, эндометрита, бактериального вагиноза. Хронической тазовой болью различной степени тяжести страдает около 30% женщин с ВЗОМТ [125].

Воиquier J. et al. (2014) предложили разработанный ими вопросник по самооценке воспалительных заболеваний малого таза, в котором при оценке болевого синдрома выделены несколько различных характеристик - коварная, усиливающаяся, прогрессирующая, диффузная, иррадиирующая, вызванная кашлем, вызванная пальпацией в брюшной полости, двусторонней и т.д., что демонстрирует широчайший спектр симптомов ВЗОМТ, болевого симптома, в частности [77].

В современных руководствах, рекомендаций по оценке овариального резерва у женщин с ВЗОМТ, мерах по его сохранению и профилактике снижения нет, несмотря на то, что репродуктологи указывают ВЗОМТ как потенциальный фактор риска снижения овариального резерва. Таким образом, сохраняющаяся необходимость в изучении влияния ВЗОМТ на состояние овариального резерва женщин явилось основание для проведения настоящего исследования.

Оценка влияния хронических воспалительных заболеваний органов малого таза на состояние овариального резерва женщины в зависимости от её репродуктивного возраста и фертильных планов сохраняет актуальность. Не-

завершенность представлений о влиянии хронических воспалительных процессов придатков матки на состояние овариального резерва женщины обусловила выполнение настоящего исследования.

### ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено проспективное, контролируемое, открытое когортное исследование в период 2014—2018 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной 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., В.А. Крутова).

В изучаемою когорту включено 202 женщины. Дизайн формирования клинических групп представлен на Рисунке 2.1. Основную группу составили женщины с хроническим сальпингоофоритом (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 (СО\_РРП, n=44), периоду расцвета (СО\_ПР, n=56) и позднему (СО\_ПРП, n=38). Группу контроля составили условно-здоровые женщины (n=64), которые по аналогии были разделены на подгруппы, соответствующие раннему (Контроль\_РРП, n=30), периоду расцвета (Контроль\_ПР, n=18) и позднему (Контроль ПРП, n=16) репродуктивному возрасту.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возрастной период, клинические проявления ХрСО на момент включения в исследование, прегравидарное консультирование (фертильные планы женщины), проходимость обеих труб. Критериями 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 трубноперитонеального, маточного генеза; бесплодие, обусловленное мужским фактором.

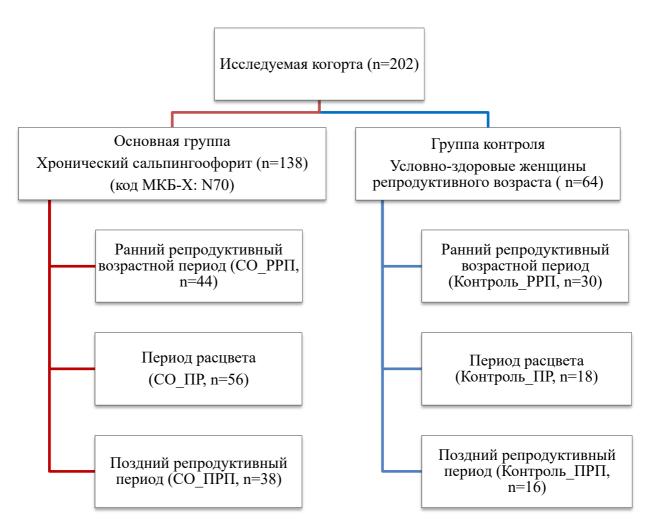


Рисунок 2.1 – Дизайн формирования клинических групп

Возрастная градация женщин по фазам репродуктивного периода определялась рекомендациями STRAW10+ [97] и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), применяемую репродуктологами [1].

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 критериям, указанных в «Руководстве по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» [55].

Овариальный резерв оценивался 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 иммуноанализ «ECLIA» («ЭХЛА»), автоматический иммунохемилюминесцентный анализатор Cobas e411 (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, ЧАФ (Рисунок 2.2) 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.



Рисунок 2.2 – УЗИ маркеры овариального яичника: объем яичника и число антральных фолликулов

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 В-К Medical (Дания) с использованием линейного датчика с частотой 7 МГц (Рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 - УЗИ диаметра уретры

УЗ-размеры толщины железистой ткани молочных желез выполняли в раннюю пролиферативную фазу при помощи ультразвуковых сканеров высокого и экспертного класса Volusone E6 (Австрия), Flex Focus 800 В-К Medical (Дания) с использованием линейного датчика с частотой 5-15 МГц. (Рисунок 2.4).

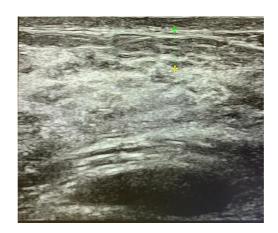


Рисунок 2.4 – УЗИ молочной железы

Бактериоскопию, бактериологическое исследование (микробиологический посев) отделяемого цервикального канала производили в микробиологической лаборатории.

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.

Статистическую и математическую обработку полученных данных производили с помощью компьютерных программ Statistica v12.0 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывались средние статистические характеристики вариационного ряда: число женщин (n); среднее значение (M); стандартное отклонение (SD); минимальное (Min) и максимальное (Max) значение; достоверность различия (р). Вычислялись коэффициенты корреляции (r) - ранговой (Спирмена) и линейной (Пирсона). При сравнении средних значений в более, чем двух группах, применяли дисперсионный анализ, рассчитывали F-критерий Фишера, оценивали его значимость (р).

Значимость различий между количеством исходов, качественных характеристик выборки оценивали, используя критерий согласия Пирсона (Хиквадрат,  $\chi$ 2), при количестве наблюдений менее 10 -  $\chi$ 2 с поправкой Йейтса.

Расчитывали относительный риск (OP), его верхний и нижний 95%- доверительные интервалы (ДИ).

Прогнозирование вероятности развития бинарного исхода (ХрСО есть или нет; ранний или поздний репродуктивный период и т.д.), на который влиял изучаемый параметр (предиктор), основывали на методе бинарного выбора (модель бинарной логистической регрессии, logit—модель), где отбирались переменные отклика, определяющие логистическую функцию, принимающую значения от 0 до 1. Значимость модели оценивали по уровню построенной модели (р) менее 0,05.

Для дискриминации характеристик женщин с хроническим сальпингоофоритом по значимым признакам выполнялся дискриминантный анализ с определением тестовой величины лямбды Уилкса (Wilk's Lambda), р-значение лямбды Уилка. На основании общего дискриминантного анализа (general discriminant analyses, GDA) использовалась, общая линейная модель, функция анализа профилей отклика/желательности апостериорных вероятностей классификации, позволяющая вычислять предсказанные значения отклика для каждой зависимой переменной и объединять полученные данные в показатель желательности. Для демонстрации "поведения" предсказанных откликов и показателя желательности для различных диапазонов значений параметров овариального резерва (предикторов) в модуле общего дискриминантного анализа строились профили апостериорных вероятностей предсказания, что позволяло предположить, насколько вариабельность предикторов влияет на классификацию результатов в зависимости от фазы репродуктивного возраста женщины. Определялись векторы для определения кривизны и ориентации в пространстве квадратичной поверхности отклика.

Расчёт парной линейной регрессии производили по формуле: Y=a+bx, где x - независимая переменная (предиктор), y - зависимая переменная или переменная отклика («предсказанное значение y», a - свободный член линии оценки; b - угловой коэффициент; множественной линейной регрессии по аналогичной формуле: Y = a + b1\*x1 + b2\*x2, где порядковый номер x соответствует порядковому номеру предиктора.

Расчет уравнений дискриминантной функции (прогностических моделей ДА) и классификационного балла (N) определяли по формуле: N = k1\*na-pametp1 + k2\*napametp2 ...... + k3\*napametp3 – Константа. Высоковероятным считался прогноз для группы с наибольшим значением классификационного балла (N), оценивалась точность прогноза (%) для каждой группы.

Для оценки нелинейных связей между группами и различными предикторами использовали анализ сенситивности (sensitivity analysis) модуля Automated Neural Networks (SANN). Обучали нейронные сети двух архитектур - радиальной базисной функции (RBF) и многослойного персептрона (MLP), содержащая определенное число нейронов внутреннего слоя с различной функцией активации. Определяли количество (%) правильных ответов при обучении, тестировании и валидации, значимой считали точность ответов более 80%

Для оценки продолжительности события при изучении динамики различных параметров использовали множительную оценку Каплана—Мейера. Для оценки нелинейных и линейных взаимосвязей между как категориальными, так и непрерывными предикторами, применяли обобщённую линейную модель (Generalized Linear Models (GLZ), где ожидаемыми значениями отклика являлась линейная комбинация предикторов, связанные с зависимой переменной через функцию связи:  $\mu = E[Y] = g^{-1}(X \cdot \beta) = g^{-1}(\eta)$ .

### ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Возрастные характеристики женщин групп сравнения

Возрастные характеристики женщин, определяли формирование клинических групп. Представляли интерес возрастные границы женщин исследуемой когорты, страдающих ХрСО и планирующих беременность. Установлен диапазон от 18 до 40 лет, распределение которого представлено на Рисунке 3.1, а.

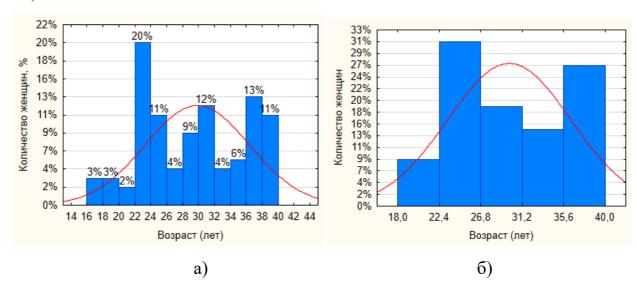


Рисунок – 3.1. Возраст (a) и доля пятилетних возрастных интервалов женщин исследуемой когорты

При сравнении доли женщин с различными фазами репродуктивного возраста выяснилось, что доля женщин в возрасте 22-28 лет (РРП, ПР) была наиболее многочисленной (31%) (Рисунок 3.1, б). Однако женщины в возрасте 36-40 лет (ПРП) были представлены с сопоставимой частотой – 27%, что искажало стереотип о том, что ХрСО является прерогативой раннего возрастного периода. Значимость различий возраста и других клинико-анамнестических параметров в зависимости от репродуктивного периода представлены в Таблице 3.1.

Таблица – 3.1. Клинико-анамнестические особенности женщин групп сравнения

таолица — 3.1. Клин		CC					троль		Достовер-
П	РРП	ПР	ПРП	Bce	РРП	ПР	ПРП	Bce	ность раз-
Параметр	1	2	3	4	5	6	7	8	личий
	(M±SD (Min-Max)								
Возраст (лет)	22,00±2,05 (19-24)	29,93±2, 61 (25-33)	37,47±1, 58 (35-40)	30,9±5,9 1 (19-40)	23,6±2,85 (18-30)	30,67±3,67 (29-32)	37,6±2,85 (35-40)	32,72±7,09 (18-40)	p4-p8=0,84 p1-p5=0,13 p2-p6=0,87 p3-p7=0,97
ИМТ	19,36±1,96 (16-23)	23,29±3, 66 (18-33)	23,79±5, 38 (17-35)	22,71±4, 35 (16-35)	20,67±1,59 (19-23)	20,56±1,51 (19-22)	20,63±1,6 (19-23)	20,63±1,52 (19-23)	p4-p8=0,01* p1-p5=0,07 p2-p6=0,04* p3-p7=0,12
Длительность болей внизу живота (месяцы)	4,23±6,87 (0-24)	8,14±23, 24 (0-120)	14,89±26 ,07 (0-72)	9,76±22, 41 (0-120)	0	0	0	0	p1-2=0,64 p1-3=0,23 p2-3=0,36
Бесплодие (годы)	0,86±1,27 (0-4)	4,77±4,2 0 (0-15)	5,01±5,5 0 (0-15)	4,11±4,5 5 (0-15)	0	0	0	0	p1-2=0,005* p1-3=0,002* p2-3=0,87
Возраст полового дебюта (годы)	18,18±2,56 (15-25)	17,86±1, 78 (14-22)	19,32±5, 85 (14-35)	18,4±7,7 3 (14-35)	17,07± 1,44 (14-18)	17,22± 1,39 (15-18)	17,13± 1,46 (15-21)	17,13± 1,39 (14-21)	p4-p8=0,07 p1-p5=0,17 p2-p6=0,34 p3-p7=0,31
Возраст менархе (годы)	13,00±1,0 (11-14)	13,61±1, 42 ( 11-17)	13,24±1, 06 (11-15)	13,37±1, 25 (11-17)	13,13±1,13 (11-14)	13,11±1,05 (11-14)	13,13±1,12 (11-14)	13,13±1,07 (11-14)	p4-p8=0,35 p1-p5=0,76 p2-p6=0,34 p3-p7=0,81
Длительность мен- струации (дни)	5,09±1,3 (2-7)	4,93± 1,15 (3-8)	5,11±0,9 9 (3-7)	5,02±1,1 2 (2-8)	5,4±1,18 (4-7)	5,33±1,12 (4-6)	5,38±1,19 (4-7)	5,38±1,13 (4-7)	p4-p8=0,15 p1-p5=0,53 p2-p6=0,36 p3-p7=0,55
Межменструальный интервал (дни)	32,64±30,0 (24-60)	3,02±20, 61 (24-120)	35,84±19 ,62 (22-90)	34,86±11 8,49 (22-120)	30,8±4,26 (28-40)	30,67±4,0 (28-36)	30,7±4,27 (28-40)	30,75±4,06 (28-40)	p4-p8=0,22 p1-p5=0,53 p2-p6=0,53 p3-p7=0,48

Подчеркнем, что согласно критериям включения в исследование, женщины группы ПРП имели ХрСО и в возрасте 37,47±1,58 (35-40) лет планировали беременность, что является трендом современного времени. Таким образом, показано, что ПРП не исключает клинически значимое течение ХрСО, что необходимо учитывать врачам женской консультации при прегравидарном консультировании женщин. ХрСО у 40% женщин в возрасте до 27 лет является крайне настораживающим в связи с известным и ожидаемым началом истощения (старения) яичников с 27 лет.

Индекс массы тела варьировал от 16 до 35 (Рисунок 3.2), в среднем составлял 21,97±3,73. Показано, что при наличии ХрСО ИМТ значительно выше, чем в группе Контроля (соответственно 22,71±4,34 и 20,63±1,52, р=0,01) (Рисунок 3.2, а). Наибольшие значения ИМТ соответствовали подгруппам СО\_ПР и СО\_ПРП. ИМТ статистически различался между подгруппами СО\_ПР и Контроль\_ПР (р=0,04). Таким образом, в ПР и ПРП отмечена взаимосвязь между ХрСО и более высокими значениями ИМТ в сравнение с РРП или группой Контроля.

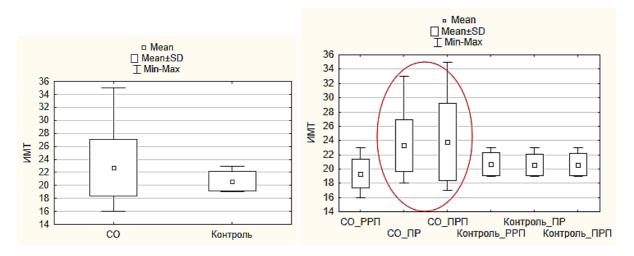


Рисунок 3.2 – ИМТ пациенток групп исследования

Наличие ХрСО характеризовалось увеличением возраста при увеличении значений ИМТ. Установлена прямая умеренная линейная корреляционная связь (r=0,37) между возрастом женщины и ИМТ (Рисунок 3.3). В группе Контроля данная связь была несущественной (r=0,008).

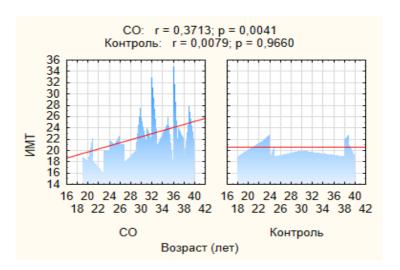


Рисунок 3.3 - Линейная корреляционная связь между возрастом и ИМТ у пациенток с СО и группы Контроля

Установлена значимая средняя прямая линейная корреляционная связь (r=0,41) между ИМТ и продолжительностью болевого синдрома для женщин с ХрСО в РРП (Рисунок 3.4). Для ПР и ПРП аналогичная корреляция была несущественной (r=0,08) для обеих групп).

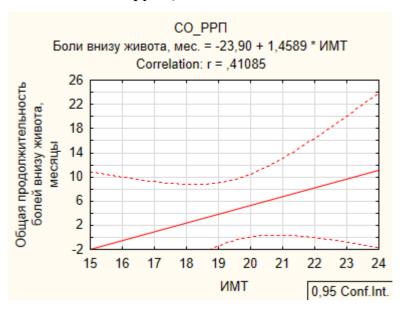


Рисунок 3.4 - Линейная корреляционная связь между общей продолжительностью болевого синдрома и ИМТ у пациенток РРП с XpCO

При анализе социальных характеристик женщин установлена значимость места ее проживания (город/село). Установлено, что в группе Контроля жительницы города и села были представлены в равных долях (Рисунок 3.5).

При ХрСО преобладали жительницы города, особенно в ПРП, однако со статистической точки зрения частота была сопоставимой ( $\chi$ 2=0,11). Различия в месте проживания особенно выявлялись при учете репродуктивной возраста у пациенток всей когорты исследования, как с ХрСО, так и в группе Контроля: ОШ=2,07 (95% ДИ 1,13-3,79).

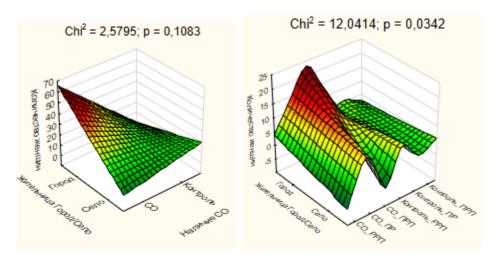


Рисунок 3.5 – Место проживания пациенток групп сравнения

Установлено, что ИМТ варьировал в зависимости от места жительства в том числе (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - ИМТ у пациенток групп сравнения в зависимости от места жительства

Группа	Место жительства	M	SD
	СО		
РРП	Село	20,25	1,89
PPII	Город	18,86	1,95
ПР	Город	23,44	3,83
III	Село	23,08	3,58
ПРП	Город	23,31	5,25
11111	Село	26,33	6,51
	Контроль		
РРП	Город	19,714	0,95
PFII	Село	21,5	1,60
ПР	Город	19,8	0,84
111	Село	21,5	1,73

Прп	Город	19,75	0,96
111711	Село	21,5	1,73

Основное различие определяли жительница города, у которых при XpCO ИМТ был значительно выше, чем в группе Контроля (соответственно  $22,56\pm4,51$  и  $19,75\pm0,86$ , p=0,02) (Рисунок 3.6).

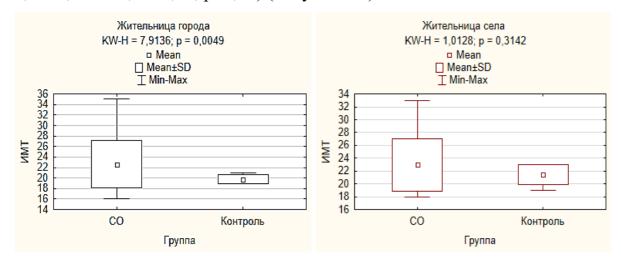
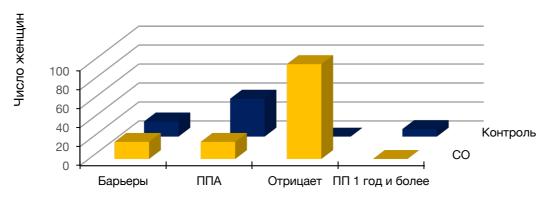


Рисунок 3.6 – ИМТ основных групп сравнения, проживающих в городе

При анализе контрацептивного анамнеза установлено, что предпочтения в выборе контрацепции отличались не только у женщин с XpCO и без него ( $\chi$ 2 = 51,78; p<0,001), но и с различным возрастным периодом ( $\chi$ 2 = 90,71; p<0,001) (Рисунок 3.7)



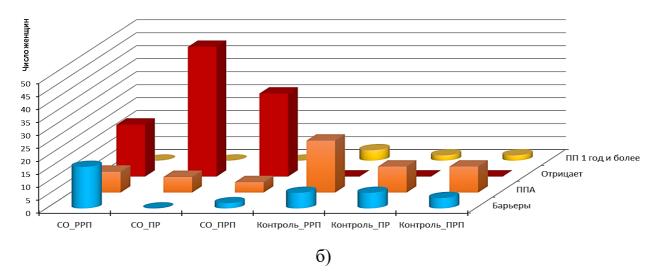


Рисунок 3.7 – Число женщин с различными методами контрацепции в зависимости от наличия CO (a) и репродуктивного возрастного периода (б)

Ни одна из женщин исследуемой когорты не использовала КОК или ВМС. Только в группе Контроля имелись женщины, в течение 1 года и более не имевшие сексуального контакта. Применение барьерных методов контрацепции наиболее часто применялось у женщин РРП с СО. Полное отсутствие контрацепции отмечено у женщин с СО, с наибольшим числом в подгруппе СО ПР.

При анализе гинекологической патологии установленные различия представлены в таблице 3.3

Таблица 3.3 — Особенности гинекологической патологии женщин групп сравнения

								Значи-	
Забо-		(	CO				мость		
						Kon	троль		разли-
лева-									чий
ние				Абс.числ	по (%)				
	РРП	ПР	ПРП	Bce	РРП	ПР	ПРП	Bce	p
MM	8	2	20	30	1	2	4 (25)	7	0.07
	(18,18)	(8,93)	(52,63)	(21,74)	(3,33)	(11,1)	4 (25)	(10,94)	0,07
Полип									
эндо-	0	2	4	6	0	0	3	3	0.01
мет-	0	(3,57)	(10,53)	(4,35)	0	0	(18,45)	(4,69)	0,91
рия		, ,		, ,				, ,	

Гид-									
poc-	0	6	4	10	0	0	0	0	0,03*
аль-	U	(10,71)	(10,53)	(7,25)	O	O			0,00
ПИНКС									
ИППП	0	9	2 (5,26)	11	0	0	0	0	0,02*
	U	(16,07)	2 (3,20)	(7,97)	U	U	U	U	0,02*
Про-									
лапс	0	0	8	8 (5,8)	0	0	1	1	0,18
гени-	U	U	(21,05)	0 (3,0)	U	U	(6,25)	(1,56)	0,10
талий									

При оценке экстрагенитальных заболеваний статистически значимых различий в частоте их выявления у женщин исследуемых групп не выявлено (Таблица 3.4)

Таблица 3.4 – Особенности экстрагенитальной патологии женщин групп сравнения

еравнен											
Си-		C	CO			Кон	гроль				
стема				Абс.чис	ло (%)				n		
орга- низма	РРП	ПР	ПРП	Bce	РРП	ПР	ПРП	Bce	p		
CCC	0	0	5 (13,16)	5 (3,62)	0	0	2 (12,5)	2 (3,13)	0,86		
ДС	1	4	4	9	1	1	2	4	0.04		
	(2,27)	(7,14)	(10,53)	(6,52)	(3,33)	(5,56)	(12,5)	(6,25)	0,94		
MBC	6	7	5	18	2	0	3	5	0,28		
	(13,64)	(12,5)	(13,16)	(13,04)	(6,67)	U	(18,75)	(7,81)	0,26		
BHC	0	11	8	19	0	3	4 (25)	7	0,56		
	U	(19,64)	(21,05)	(13,77)	U	(16,67)	4 (23)	(10,94)	0,50		
Всего	7	22	22	51	3 (10)	4	11	18	0,22		
	(15,91)	(39,29)	(57,9)	(36,96)	3 (10)	(22,22)	(68,75)	(28,13)	0,22		

При анализе менструальной функции у женщин группы с СО и Контроля различий не в таких показателях, как возраст менархе, длительность менструации и межменструальный интервал не установлено (Таблица 3.1, рисунок 3.8).

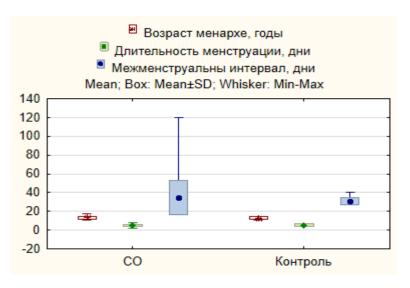


Рисунок 3.8 – Показатели менструальной функции женщин групп исследования

Возраст менархе, длительность менструации и межменструальный интервал оказались сопоставимы (Таблица 3. 1). Не установлено межгрупповых различий с учетом репродуктивного возрастного периода (Рисунок 3.9)

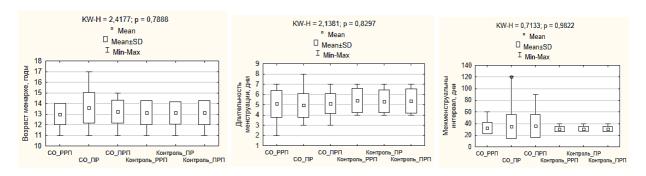


Рисунок 3.9 – Особенности менструальной функции: возраст менархе (a), длительность менструации (б) и межменструальный интервал (в) у женщин групп сравнения

Возраст полового дебюта был так же сопоставим (Рисунок 3.10).

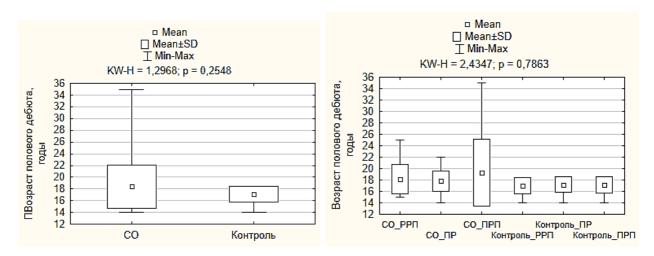


Рисунок 3.10 – Возраст полового дебюта у женщин групп с CO и Контроля (a), в зависимости от репродуктивного возраста (б)

Длительность болей внизу живота, как симптома XpCO, у женщин основной группы сравнения могла достигать 120 месяцев. Наиболее длительное течение XpCO отмечено у женщин ПРП (14,89±26,07 месяцев), достигала 120 месяцев у женщин ПР, что крайне прогностически неблагоприятно при оценке рисков нарушения фертильности вследствие продолжительного воспалительного процесса в яичниках и истощения овариального резерва с возрастом. Достоверное отличие в длительности XpCO с клиникой болевого синдрома было установлено для женщин РРП и ПРП в сравнении с группой контроля (Рисунок 3.11).

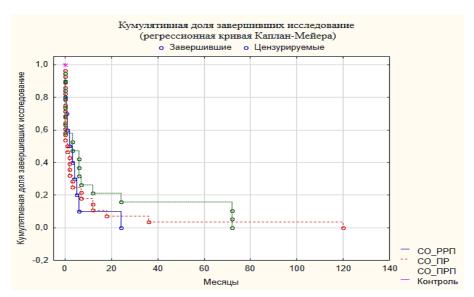


Рисунок 3.11 — Кумулятивная доля пациенток с различной длительностью болевого синдрома (месяцы).

В подтверждение предполагаемого увеличения риска нарушения фертильности женщины с возрастом, было установлено, что беременность в анамнезе имелась только у 22% женщин групп сравнения: роды у 22% и артифициальные аборты у 14% (Рисунок 3.12). Более того, бесплодие в анамнезе длительностью до 15 лет (2,65±4,14 лет) выявлено у 77% женщин с ХрСО, у 93% женщин ПР и 89% ПРП. Не менее критической может быть расценена частота бесплодия 45% у женщин РРП, подтверждая актуальность внедрения мер по сохранению репродуктивного здоровья женщин, начиная с молодого возраста.

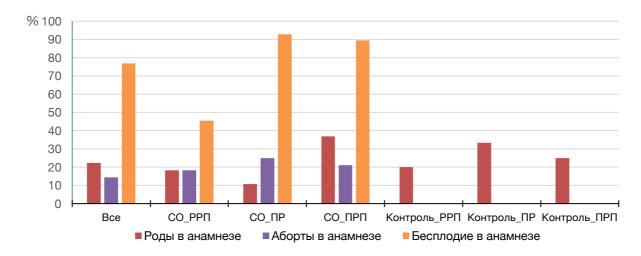


Рисунок — 3.12. Частота выявления репродуктивных событий в анамнезе женщин

При оценке половой функции женщин отметим, что возраст менархе, длительность менструации и межменструальный интервал были сопоставимы у женщин всех групп. Возраст полового дебюта в среднем составлял 17,94±3,15 лет у женщин с ХрСО и 17,13± 1,39 лет, в контроле был наибольшим у женщин ПРП (Таблица 3.1), но в каждой группе имелись женщины с данным возрастом 14 лет. Настораживает столь раннее начало половой жизни,

риски незапланированной беременности, что согласуется с современными опасениями ВОЗ о глобальном распространении инфекций, передающихся половым путем, и необходимости внедрения стратегий по улучшению репродуктивного и сексуального здоровья населения всего мира.

## 3.2. Состояние овариального резерва у женщин групп сравнения

При оценке и сравнении основных параметров овариального резерва проанализированы профили апостериорной вероятности и желательности распределения в зависимости от репродуктивного возраста, оценивая минимальное, максимальное и критическое значение параметра, предполагая направленность (вектор) желаемого результата (Рисунок 3.13). Оказалось, что прогнозируемые значения маркеров овариального резерва могут отличаться не только вследствие ХрСО, но и в зависимости от фаз репродуктивного возраста.

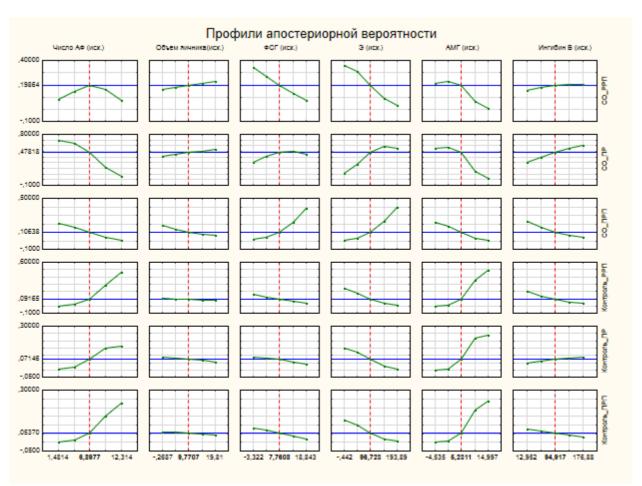


Рисунок 3.13 — Модель интерактивной оптимизации многомерных переменных отклика (характеристик овариального резерва)

Установлено достоверное различие исходных величин параметров овариального резерва в зависимости от фазы репродуктивного возраста (табл. 3.5).

Таблица — 3.5. Сравнение отличий средних исходных величин параметров овариального резерва при различных фазах репродуктивного периода у женщин с XpCO.

	PPI	I vs. ΠΡ							
Параметр овариального	M	M		SD	SD				
резерва	(РРП)	(ПР)	p	(РРП)	(ПР)				
ЧАФ	6,55	5,78	0,42	1,97	2,82				
ФСГ (исх.)	7,09	8,18	0,43	2,24	4,31				
Э (исх.)	71,70	106,90	0,03	26,15	49,26				
АМГ (исх.)	3,45	3,18	0,76	2,23	2,67				
Ингибин В (исх.)	94,15	92,27	0,87	22,57	34,98				
Объем яичника(исх.)	10,20	9,38	0,58	3,43	4,30				
	РРП	vs. ΠΡΠ	1						
Параметр овариального	M	M		SD	SD				
резерва	(РРП)	(ПРП)	p	(РРП)	$(\Pi P\Pi)$				
ЧАФ	6,55	4,79	0,06	1,97	2,57				
ФСГ (исх.)	7,09	12,56	0,07	2,24	9,48				
Э (исх.)	71,70	116,86	0,06	26,15	71,51				
АМГ (исх.)	3,45	1,58	0,01	2,23	1,19				
Ингибин В (исх.)	94,15	76,32	0,25	22,57	46,00				
Объем яичника(исх.)	10,20	6,84	0,00	3,43	2,17				
	PPП vs. Ko	онтроль_Р	РΠ						
Параметр овариального резерва	М (РРП)	М (Кон- троль)	p	SD (PPΠ)	SD Кон- троль)				
ЧАФ	6,55	9,2	0,00	1,97	0,94				
ФСГ (исх.)	7,09	5,33	0,01	2,24	1,11				
Э (исх.)	71,70	82,96	0,32	26,15	29,31				
АМГ (исх.)	3,45	9,75	0,001	2,23	5,22				
Ингибин В (исх.)	94,15	113,01	0,06	22,57	24,36				
Объем яичника(исх.)	10,20	11,47	0,58	3,43	6,79				
ПР vs. ПРП									
	111	<b>75.</b> 111 11	,						

	(ПР)	(ПРП)		(ПР)	(ПРП)
ЧАФ	5,78	4,79	0,23	2,82	2,57
ФСГ (исх.)	8,18	12,56	0,04	4,31	9,48
Э (исх.)	106,90	116,86	0,58	49,26	71,51
AMΓ (исх.)	3,18	1,58	0,03	2,67	1,19
Ингибин В (исх.)	92,27	76,32	0,22	34,98	46,00
Объем яичника(исх.)	9,38	6,84	0,02	4,30	2,17
		,		,	
	ПР vs. П	Р Контрол	Ь		
	М (ПР)	М (Кон- троль)	p	SD (ПР)	SD (Кон- троль)
ЧАФ	5,78	8,78	0,004	2,82	0,97
ФСГ (исх.)	8,18	5,24	0,05	4,31	1,06
Э (исх.)	106,90	86,25	0,24	49,26	28,51
АМГ (исх.)	3,18	9,59	0,000	2,67	4,90
Ингибин В (исх.)	92,27	124,69	0,02	34,98	35,87
Объем яичника(исх.)	9,38	11,2	0,33	4,30	6,38
	ПРП vs. К	онтроль П	РΠ		
	М (ПРП)	М (Кон- троль)	p	SD (ΠΡΠ)	SD (Кон- троль)
ЧАФ	4,79	9,06	0,000	2,57	0,99
ФСГ (исх.)	12,56	5,30	0,04	9,48	1,12
Э (исх.)	116,86	84,19	0,23	71,51	29,76
АМГ (исх.)	1,58	9,69	<0,00	1,19	5,23
Ингибин В (исх.)	76,32	117,39	0,005	46,00	30,37
Объем яичника(исх.)	6,84	11,38	0,01	2,17	6,8

Значимость для различия фаз репродуктивного возраста явились только три показателя — число антральных фолликулов, уровень эстрадиола и антимюллерова гормона (Рисунок 3.14).

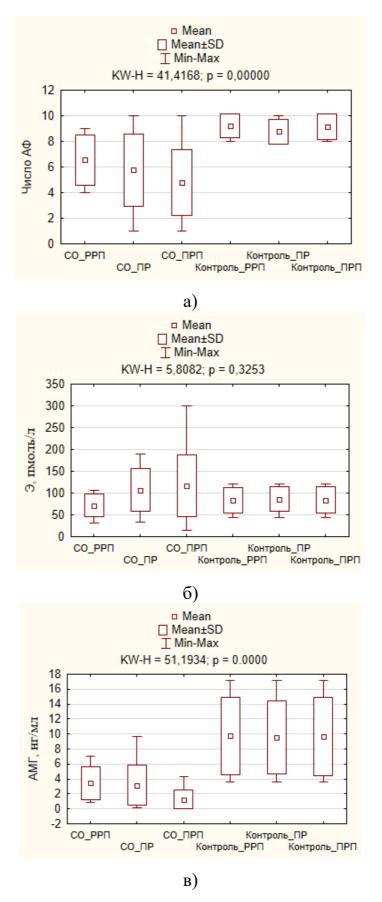


Рисунок 3.14 — Значимые маркеры овариального резерва, отличающие пациенток с XpCO в зависимости от фазы репродуктивного возраста

Рассчитана корреляционная связь между длительностью болевого синдрома, обусловленного ХрСО и параметрами ОР. Оказалось, что данная связь так же имеет отличия в зависимости от фазы репродуктивного возраста (табл. 3.6).

Таблица — 3.6. Коэффициенты корреляции (r) между длительностью болевого синдрома, обусловленного XpCO, и исходными показателями овариального резерва.

	Bce										
Показатель корреляции	ЧАФ	Объем яичника	ФСГ	Э	АМГ	Ингибин В					
r	-0,2938	-0,0412	0,0078	0,2237	-0,2001	-0,2011					
p	0,006*	0,72	0,94	0,04*	0,06	0,06					
			РРП								
r	0,2264	-0,1372	0,1210	0,4316	-0,0234	-0,5038					
p	0,53	0,71	0,74	0,21	0,95	0,14					
			ПР								
r	-0,1560	0,0084	-0,1145	0,2959	0,1548	0,2084					
p	0,44	0,97	0,57	0,13	0,44	0,3					
	ПРП										
r	-0,2180	0,4810	-0,2137	0,1175	0,0578	-0,0857					
p	0,39	0,043*	0,4	0,64	0,82	0,74					

Примечание: \* - значимость различий соответствует р <0,05.

Для некоторых параметров овариального резерва в зависимости от длительности болевого синдрома, обусловленного XpCO, представилось возможным рассчитать уравнения линейной регрессии (p<0,05): для всех женщин, независимо от фазы репродуктивного возраста  $\Psi A\Phi = 7,1635 - 0,0665 * Боли внизу живота, мес.; уровень Эстрадиола = 93,330 + 0,90582 * Боли внизу живота, мес. Для ПРП Объем яичника(исх.) = 6,4034 + 0,04616 * Боли внизу живота, мес.$ 

В настоящем исследовании установлены значимо более высокие величины ЧАФ и объема яичника для жительниц села (таблица 3.7).

Таблица 3.7 — Различие маркеров овариального резерва у жительниц города и села

	Место пр	оживания					
Маркер ОР	Село	Город	р				
	Μ±						
	Bce	Bce					
ЧАФ	$7,79\pm2,76$	6,25±2,58	0,01*				
Объем яичника	$11,01\pm6,73$	8,79±3,33	0,04*				
ФСГ	6,69±3,12	8,74±6,70	0,09				
Э	93,95±45,19	97,99±50,73	0,70				
АМГ	$6,37\pm5,22$	4,33±4,53	0,05				
Ингибин В	95,54±34,98	92,14±45,68	0,71				
	CO						
ЧАФ	$6,39\pm3,09$	5,23±2,34	0,12				
Объем яичника(исх.)	$8,28\pm3,87$	8,91±3,73	0,55				
ФСГ (исх.)	$7,88\pm3,68$	10,16±7,52	0,22				
Э (исх.)	112,30±52,24	98,73±57,53	0,39				
АМГ (исх.)	$3,30\pm2,96$	2,26±1,97	0,12				
Ингибин В (исх.)	$84,78\pm41,98$	78,06±42,29	0,57				
	Контроль						
ЧАФ	$9,38\pm0,96$	8,75±0,86	0,06				
Объем яичника(исх.)	$14,25\pm8,01$	8,50±2,13	0,01*				
ФСГ (исх.)	5,29±1,38	5,31±0,65	0,96				
Э (исх.)	$72,15\pm20,50$	96,23±30,39	0,01*				
АМГ (исх.)	$10,0\pm 5,02$	9,38±5,07	0,73				
Ингибин В (исх.)	108,33±18,37	126,45±34,77	0,08				

У женщин с СО\_РРП число АФ было значительно больше у жительниц села в сравнение с городом (соответственно  $8,25\pm0,96$  и  $5,57\pm1,72$ , p=0,02) (Рисунок 3.15)

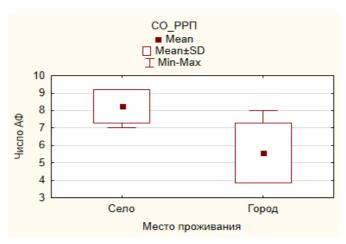


Рисунок 3.15 - Число антральных фолликулов у жительниц города и села

В других возрастных периодах при СО и в группе контроле в целом аналогичных различий не выявлено (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Маркеры ОР у женщин исследуемых подгрупп, проживающих в городе или селе

Группа	Место	ЧАФ		Объем яичника		ФСГ		Э		АМГ		Ингибин В	
	проживания	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
СО_РРП	Село	8,25	0,96	11	2,94	5,48	1,40	58,78	21,09	4,58	2,93	102,68	26,81
	Город	5,57	1,72	9,74	3,82	8,02	2,15	79,09	27,25	2,81	1,64	89,27	20,34
СО_ПР	Село	6,18	3,03	8,12	4,08	8,17	4,36	120,43	47,90	3,69	3,12	97,02	34,96
	Город	5,50	2,73	10,58	4,18	7,95	4,45	100,04	50,51	3,00	2,36	88,01	37,77
СО_ПРП	Село	4,67	4,73	6,67	3,21	8,63	1,71	168,70	23,87	1,16	1,50	35,70	43,05
	Город	5,00	2,17	7	2,07	12,83	10,37	106,50	73,73	1,35	1,24	65,21	51,51
Контроль РРП	Село	9,50	0,93	14,25	8,29	5,29	1,43	72,15	21,22	10,00	5,19	108,33	19,02
Komposib_1111	Город	8,86	0,90	8,29	2,29	5,38	0,69	95,30	33,86	9,46	5,66	118,35	30,00
Контроль ПР	Село	9,00	1,15	14,25	8,96	5,29	1,55	72,15	22,92	10,00	5,61	108,33	20,54
Komposib_in	Город	8,60	0,89	8,8	2,17	5,20	0,67	97,52	29,57	9,26	4,91	137,78	42,14
Контроль ПРП	Село	9,50	1,00	14,25	8,96	5,29	1,55	72,15	22,92	10,00	5,61	108,33	20,54
Tempons_III II	Город	8,75	0,96	8,50	2,38	5,31	0,73	96,23	33,98	9,38	5,66	126,45	38,88

Средние величины показателей овариального резерва у женщин с XpCO (в целом) отличались не только от женщин группы контроля, но и внутри группы (основной) в зависимости от фазы репродуктивного периода (табл. 3.9).

Таблица — 3.9 Сравнение отличий средних исходных значений параметров овариального резерва при различных фазах репродуктивного периода у женщин с XpCO (t-tests).

	CO есть vs. CO нет	PPП vs. ПР	РРП vs. ПРП	ПР vs. ПРП	РРП vs. Контроль	ПР vs. Контроль	ПРП vs. Контроль
Параметр овариаль-	n	n	n	n	n	n	n
ного ре- зерва	p	p	p	р	р	р	р
ЧАФ	0,00	0,42	0,06	0,23	0,00	0,00	0,00
ФСГ	0,01	0,43	0,07	0,04	0,00	0,00	0,00
Э	0,00	0,03	0,06	0,58	0,21	0,03	0,03
АМΓ	0,07	0,76	0,01	0,03	0,00	0,00	0,00
Ингибин В	0,00	0,87	0,25	0,22	0,02	0,00	0,00
Объем яич- ника	0,00	0,58	0,00	0,02	0,57	0,17	0,00

Согласно поставленной цели, мы провели в динамике (исходно, через 6 и 12 месяцев) сравнительную оценку маркеров овариального резерва в зависимости от наличия или отсутствия XpCO (Таблицы 3.10 и 3.11).

Таблица – 3.10. Значения маркеров OB в динамике вне зависимости от фазы репродуктивного возрастного периода у женщин с XpCO и без него

Па		ЧА	ΑФ	Объем я	ичника	ФСІ	7	Э		AN	МΓ	Ингиб	бин В
Группа	Время исследования	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	Исходно	5,60	2,63	8,70	3,76	9,41	6,57	102,03	56,02	2,60	2,37	80,26	41,94
9	Через 6 мес.	4,88	2,59	7,36	3,61	10,23	7,09	88,34	34,45	2,32	2,12	72,62	39,44
C	Через 12 мес.	4,50	2,52	6,27* p<0,0001	2,84	10,77	7,92	82,13* p=0,02	34,69	2,17	2,02	66,61	36,21
JIP	Исходно	9,06	0,95	11,38	6,46	5,30	1,06	84,19	28,28	9,69	4,97	117,39	28,87
Tpo	Через 6 мес.	9,00	1,14	9,25	3,93	5,74	1,30	82,43	24,15	9,63	4,94	114,20	27,37
Контроль	Через 12 мес.	9,63	0,49	9,13	2,56	5,92* p=0,005	0,59	74,58	11,87	9,59	4,92	113,32	24,35
	Исходно	6,84	2,74	9,65	5,02	7,95	5,65	95,69	48,60	5,12	4,88	93,46	41,67
Bce	Через 6 мес.	6,36	2,95	8,03* p=0,02	3,82	8,64	6,12	86,23	31,17	4,92	4,87	87,41	40,71
	Через 12 мес.	6,32	3,20	7,28* p<0,0001	3,06	9,05	6,76	79,44* p=0,005	28,86	4,81	4,88	83,22	39,39

*Примечание:* ЧАФ – число антральных фолликулов, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Э – эстрадиол, АМГ – антимюллеров гормон, мес. – месяц, РРП – ранний репродуктивный период. ПР – период расцвета, ПРП – поздний репродуктивный период, СО - сальпингоофорит; М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

<sup>\* -</sup> значимость различий с исходным показателем

Таблица -3.11. Значения маркеров OB в динамике в зависимости от наличия или отсутствия XpCO в различные

фазы репродуктивного возрастного периода.

Наличие СО	Грунно		ЧА	Φ	Объем я	ичника	Ф(	СГ	Э	١	AN	ЛΓ	Ингиб	бин В
паличие СО	Группа	Время исследования	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
		Исходно	6,55	1,97	10,20	3,43	7,09	2,24	71,70	26,15	3,45	2,23	94,15	22,57
	РРП	Через 6 мес.	6,27	2,49	8,77	4,01	7,48	2,05	81,27	32,16	3,27	2,11	85,65	16,78
		Через 12 мес.	6,91	2,07	7,95	2,95	7,83	2,05	68,41	23,47	3,15	2,12	80,76	17,42
		Исходно	5,78	2,82	9,38	4,30	8,18	4,31	106,90	49,26	3,18	2,67	89,33	37,68
	ПР	Через 6 мес.	5,29	2,35	8,48	3,59	8,60	3,68	92,65	32,83	2,79	2,31	81,41	35,32
CO	111	Через 12 мес.	4,57	2,04	6,93* p=0,01	2,79	9,33	4,05	81,74* p=0,02	27,42	2,55	2,17	71,58	33,23
		Исходно	4,79	2,57	6,84	2,17	12,56	9,48	112,42	72,14	1,27	1,23	58,87	49,28
	ПРП	Через 6 мес.	3,39	2,40	4,89* p=0,005	1,88	14,23	10,54	86,07	38,76	1,09	1,10	52,14	47,24
		Через 12 мес.	3,00* p=0,03	2,36	4,32* p=0,0002	1,60	14,60	12,15	90,63	46,76	1,04	1,09	51,09	43,71
		Исходно	9,20	0,94	11,47	6,79	5,33	1,11	82,95	29,32	9,75	5,22	113,01	24,36
	РРΠ	Через 6 мес.	9,00	1,20	9,27	4,13	5,80	1,34	81,43	25,08	9,68	5,19	109,78	22,24
		Через 12 мес.	9,60	0,51	9,07	2,69	5,97	0,58	75,29	12,13	9,64	5,17	109,21	19,17
		Исходно	8,78	0,97	11,22	6,38	5,24	1,06	86,25	28,51	9,59	4,90	124,69	35,87
Контроль	ПР	Через 6 мес.	9,00	1,12	9,22	3,87	5,65	1,31	84,09	24,29	9,53	4,87	121,56	34,85
контроль	111	Через 12 мес.	9,67↑* p=0,03	0,50	9,22	2,54	5,83	0,64	73,38	12,22	9,49	4,85	120,16	31,55
		Исходно	9,13	0,99	11,38	6,80	5,30	1,12	84,19	29,76	9,69	5,23	117,39	30,37
	ПРП	Через 6 мес.	9,00	1,20	9,25	4,13	5,74	1,36	82,43	25,41	9,63	5,20	114,20	28,80
		Через 12 мес.	9,63	0,52	9,13	2,70	5,92	0,62	74,58	12,49	9,59	5,18	113,32	25,62

Примечание: ЧАФ – число антральных фолликулов, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Э – эстрадиол, АМГ – антимюллеров гормон, мес. – месяц, РРП – ранний репродуктивный период. ПР – период расцвета, ПРП – поздний репродуктивный период, СО - сальпингоофорит; М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

<sup>\* -</sup> значимость различий с исходным показателем

Таким образом, с учетом риска начала старения яичника с 27 летнего возраста, угрозу фертильности вследствие хронического воспаления в яичниках, необходимо повсеместно проводить образовательную работу по сохранению репродуктивного здоровья среди населения, особенно молодежи. Установленные временные характеристики полового дебюта, длительное течение заболевания (ХрСО) и запоздалое обращение к акушеру-гинекологу с длительностью болевого синдрома до 120 месяцев (6,19±18,39 месяцев), бесплодием в течение 2,65±4,14 (15 max) лет свидетельствуют о недостаточной образованности женщин репродуктивного возраста в вопросах сохранения своего фертильного потенциала. Согласно собственным результатам исследования мы предполагаем, что хронический сальпингоофорит является самостоятельным фактором риска снижения овариального резерва женщины. Более того, овариальный резерв женщин с хроническим сальпингоофоритом может отличаться в различные фазы репродуктивного возраста, что должно определять профилактические подходы на амбулаторном этапе акушерско-гинекологической службы.

Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста имеет прикладное значение в плане прегравидарного консультирования. Установлено, что параметры овариального резерва могут отличаться у женщин в различные фазы репродуктивного возраста, в зависимости от ИМТ или места проживания (город/село). Несмотря на то, что до настоящего времени параметры овариального резерва рекомендовано оценивать для прогноза эффективности процедур ВРТ, полученные результаты подтверждает необходимость сохранения репродуктивного здоровья женщины, реализации фертильности в раннем репродуктивном возрасте.

При оценке отделяемого из цервикального канала выявлена флора, указанная в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Флора, выявленная из отделяемого цервикального канала у женщин ХрСО

								PF	РΠ									
		K	ультураль	ный мето,	д (посев)							I.	ЩР					
E.Coli	Staph.saprophyt	Staph. aureus	Enterococcus faecalis	Staph. epidermidis	Strep.mutans	Candida	Peptostreptococ cus	U.parvum	U.urealyt.	M.hominis	G.vaginalis	Atopobium vaginae	Staph.spp.	Streptococcus spp.	Enterococcus	E.Coli	C.albicans	Возраст (Ме)
						10 4		10 4									10 4	19
					10 5	10 3					10 4	10 5		10 5			10 3	19
	10 5										10 5	10 4	10 5					20
				10 5							10 5	10 5	10 4					21
										10 5						10 6	10 5	21
10 5											10 4					10 5		23
			10 5						10 3		10 5				10 5			23
				10 6					10 5				10 5				10 4	24
	10 6									10 5			10 5					24
				10 4		10 4					10 5	10 4	10 5				10 3	24
		10 5							10 5				10 5					24
	10.6	1	1				T	П	P		10.4	10.4	10.6		1			105
	10 6							10.0			10 4	10 4	10 6					25
	10 6		10.4				10.4	10 2			10 4		10 7		10.7			25
10.7			10 4				10 4	10 5	10.5						10 7	10.6		26
10 7		10.0							10 5	10.7	10.6	10.5	10.7			10 6		26
		10 8			10 6					10 6	10 6	10 5 10 4	10 7	10.4				27
		10 6			10 0						10 6 10 5	10 4	10.5	10 4				27 27
		10 0						10.2					10 5		10.4			27
			10 5					10 3			10 7		10 3		10 4 10 5			27
10 5			10.5					10.5			10.6		10.3		10.5	10 6		29 30
10.3	10 4										10 6 10 5	10 5	10 5			10 0		30
	10 4		10 6					10 5			10.5	10.3	10.3		10 6			30
		10 7	10 0					10.3			10 6		10 6		10 0			30
	10 4	10 /						10 4	10 3		100		10 6					30
	10 4							104	10.5				10 0					31

			1	1		1 1		_							_		
					10 7						10 5	10 3		10 5			31
		10 7						10 4		10 6			10 7				31
	10 7										10 5	10 4	10 6				31
			10 7												10 6		31
10 4								10 5			10 3					10 5	32
										10 5		10 4				10 4	32
	10 6									10 6	10 5		10 5				32
						10 4		10 4									32
					10 5	10 3					10 4	10 5		10 5			32
	10 5										10 5	10 4	10 5				32
				10 5							10 5	10 5	10 4				33
										10 5						10 6	33
10 5											10 4					10 5	33
			10 5						10 3		10 5				10 5		33
	ı				I	1		П		I		l.	I		1	l.	
				10 6					10 5				10 5				35
	10 6									10 5			10 5				35
				10 4		10 4					10 5	10 4	10 5				35
		10 5		10.		10.			10 5		100	10.	10 5				36
	10 6	100							100		10 4	10 4	10 6				36
	10 6							10 2			10 4	10 1	10 7				37
	100		10 4				10 4	10 5			10 1		10 /		10 7		37
10 7			10 1				10 1	103	10 5						10 /	10 6	37
10 /		10 8							10.5	10 6	10 6	10 5	10 7			100	37
		10 0			10 6					100	10 6	10 4	10 /	10 4			38
		10 6			100						10 5	10 4	10 5	10 1			38
		100						10 3			10 7		103		10 4		38
			10 5					10 5			10 /		10 3		10 5		38
10 5			10.5					10.5			10 6		103		10 3	10 6	38 38 38
103	10 4										10 5	10 5	10 5			100	39
	10 7		10 6					10 5			10.5	10.5	103		10 6		39
		10 7	100					10.3			10 6		10 6		100		39
	10 4	10 /						10 4	10 3		100		10 6				39
	104				10 7			104	10.5		10 5	10 3	10 0	10 5			40
					10 /						10.3	10.3		10.5			40

Микроорганизмами, дифференцирующими женщин с XpCO в различные возрастные фазы репродуктивного периода, явились *G.vaginalis* и *Staph.spp.* (Рисунок 3.16)

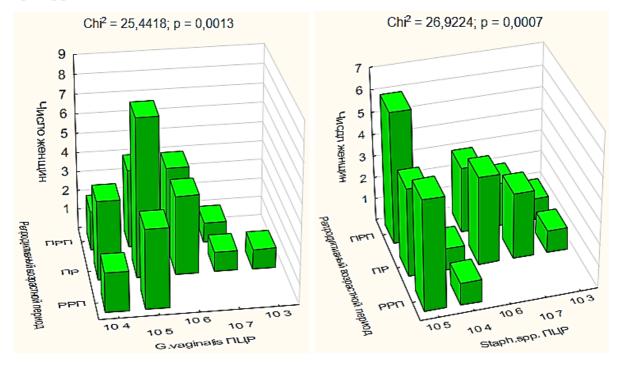


Рисунок 3.16 - Микроорганизмами, дифференцирующими женщин с XpCO в различные возрастные фазы репродуктивного периода

## 3.3. УЗИ молочных желёз и мочевого пузыря у женщин групп сравнения

При оценке состояния известных органов-мишеней женских половых гормонов, эстрогенов, в частности, использовались два УЗ-параметра: толщина железистого слоя молочных желёз и диаметр уретры (Рисунок 3.17).

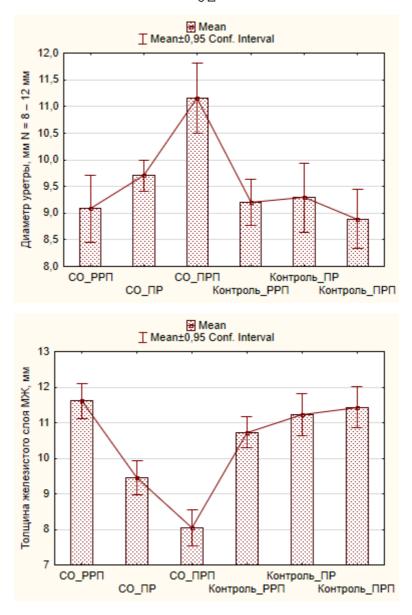


Рисунок 3.17 — УЗ-размеры диаметра уретры и толщины железистой ткани молочных желез у женщин групп сравнения

Оказалось, что различия отсутствовали только между пациентками РРП и Контролем (табл. 3.13). При более позднем возрастном периоде средний показатель диаметра уретры значительно увеличивался, толщина железистого слоя уменьшалась.

Таблица 3.13 - УЗИ молочных желез и мочевого пузыря у женщин групп сравнения

Группы		Диаметр уретры, мм (M±SD)	Толщина железистого слоя МЖ, мм (M±SD)
Bce (n=202)		9,74±1,21	10,01±1,57
СО_РРП	1	$9,08\pm0,95$	11,62±0,74
СО_ПР	2	9,71±0,75	9,46±0,94
СО_ПРП	3	11,15±1,37	8,04±0,87
Контроль_РРП	4	$9,21\pm0,77$	$10,72\pm0,72$
Контроль_ПР	5	$9,29\pm0,85$	11,23±0,76
Контроль_ПРП	6	$8,89\pm0,66$	11,44±0,69
		p1-2=0,04*	p1-2<0,001*
		p1-3=0,0001*	p1-3<0,001*
		p2-3=0,00003*	p2-3=0,0002*
21101111110071 20011111111		p4-5=0,79	p4-5=0,13
Значимость различий		p4-p6=0,34	p4-p6=0,04*
		p5-6=0,29	p5-6=0,57
		p1-4=0,71	p1-4=0,006*
		p2-5=0,18	p2-5=0,00006*
		p3-6=0,0002*	p3-6<0,00001*

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). Однако при сравнении данной корреляции при различном возрастном периоде, при наличии СО или его отсутствии, значимая корреляция была выявлена только при наличии СО в позднем репродуктивном возрасте между диаметром уретры и объемом яичника (r=-0,56, p<0,05). Данные сведения составляют перспективу последующего изучения отдельного и сочетанного влияния возрастного периода и ХрСО на органы-мишени женских половых гормонов, возможные связи с овариальным резервом.

## ГЛАВА IV. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе особенностей овариального резерва у женщин с XpCO были выявлены следующие закономерности. При общеклиническом обследовании выяснилось, что женщин с XpCO в зависимости от фазы репродуктивного возраста значимо различают индекс массы тела (F=4,61, p=0,01), длительность болевого синдрома, обусловленного XpCO (F=0,84; p=0,44), и длительность бесплодия (F=3,8, p=0,03) (Рисунок 4.1).

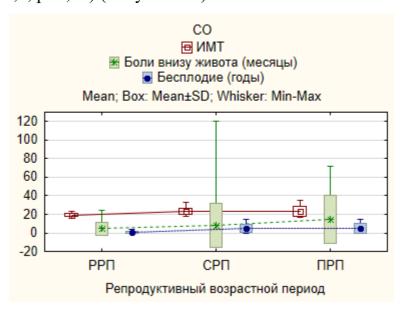


Рисунок — 4.1. Клинико-анамнестические критерии, дифференцирующие женщин с XpCO в различные фазы репродуктивного периода. По оси ординат — цифровые значения показателей.

ИМТ для женщин с ХрСО составил  $21,97\pm3,73$  (16-35), и был значительно выше значений в группе контроля -  $20,63\pm1,52$  (19-23) (p=0,01). При сравнении ИМТ у женщин с ХрСО в зависимости от репродуктивного возраста выяснилось, что наименьшие показатели соответствовали РРП (19,36 $\pm$ 1,96 (16-23), а в ПР и ПРП значительно более высокие -  $23,29\pm3,66$  (18-33) и

23,79±5,38 (17-35) соответственно (p<0,05). Данные результаты требуют продолжения изучения влиянии массы тела на состояние OP у женщин с XpCO в зависимости от репродуктивного возраста.

На основании обобщённой линейной модели регрессии установлена связь между ИМТ и всеми исходными значениями маркеров ОР у женщин различного репродуктивного возраста с ХрСО и без него. При наличии зависимой переменной «наличие ХрСО (да/нет)», категориальной переменной «репродуктивный возраст» (РРП, ПР, ПРП), непрерывных предикторов (ЧАФ, ФСГ, Э, АМГ, Ингибин-В), числовой переменной – ИМТ получена модель обобщенной линейной регрессии с точностью прогноза для ХрСО и его отсутствия (Контроль) – 100%, чувствительность Se=100%, специфичность Sp=100%, площадь под ROC-кривой=1,0 (Рисунок 4.2).

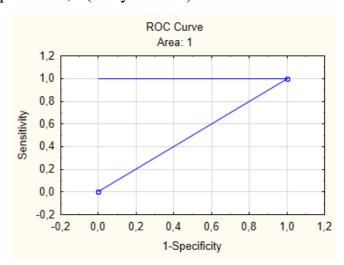


Рисунок 4.2. — Модель обобщенной линейной регрессии для прогноза ХрСО у женщин с различными репродуктивным возрастом, показателями овариального резерва (ЧАФ, ФСГ, Э, АМГ, Ингибин-В) и ИМТ

При оценке длительности болевого синдрома, обусловленного ХрСО учитывалась субъективность данного симптома, его зависимости от болевого порога женщины и т.д. Тем не менее, средняя продолжительность болевого синдрома составила 6,19±18,39 месяцев и могла достигать 10 лет. Наименьшая продолжительность установлена у женщин РРП (4,23±6,87 (максимум 24) месяца). У женщин ПР и ПРП 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), и демонстрирует дефекты диспансеризации женщин репродуктивного возраста, задержку своевременного лечения XpCO.

Установлена значимая связь между комбинацией ИМТ с длительностью болевого синдрома и двумя маркерами ОР – ЧАФ и уровнем ингибина-В, уравнения множественной регрессии выглядят следующим образом:

- число антральных фолликулов=10,5671582+(-0,156292408)\*ИМТ+(-0,0610318536)\*длительность болевого синдрома в месяцах, r=0,4, p=0,0005;
- уровень ингибина-B=169,547573+(-3,2922685)\*ИМТ+(-0,56212048)\* длительность болевого синдрома в месяцах, r=0,42, p=0,0003.

Установлена отрицательная линейная корреляция как между ИМТ, так и длительности болевого синдрома и ЧАФ (соответственно r=-0,3 и r=-0,4), уровнем ингибина-В (соответственно r=-04, и r=-0,3).

Полученные уравнения позволяют по значениям ИМТ и длительности болевого синдрома предположить у женщин с ХрСО значения ЧАФ и ингибина-В (Рисунок 4.3).

C2	C2 $\bullet$ : $\times$ $\checkmark$ $f_x$ =A2+A3*E2+A4*F2											
4	Α	В	С	D	E	F						
1	k для числа АФ	k для ингибина В	Число АФ	Ингибин Б	имт	Боли внизу живота, мес.						
2	10,56715819	169,5475734	7,08	149,79	20	6						
3	-0,156292408	-3,292268499										
4	-0,061031854	-0,56212048										
	a)  D2 $f_X$ =B2+B3*F2+B4*G2											
D	2 ▼ :	$\times \checkmark f_x$										
D	2 ▼ :	$\times$ $\checkmark$ $f_x$			E	F						
D 1	A		=B2+B3*F2	2+B4*G2	Е	F Боли внизу живота, мес.						
4	A	В	=B2+B3*F2	2+B4*G2		_						
1	А k для числа АФ	В k для ингибина В	=B2+B3*F2 С Число АФ	2+B4*G2 <b>D</b> Ингибин Б	имт	Боли внизу живота, мес.						

4	Α	В	С	D	E	F
1	k для числа АФ	k для ингибина В	Число АФ	Ингибин Б	имт	Боли внизу живота, мес.
2	10,56715819	169,5475734	4,73	90,53	28	24
3	-0,156292408	-3,292268499				
4	-0,061031854	-0,56212048				
5						

B)

Рисунок 4.3 – Пример вычисления предполагаемых значений ЧАФ и ингибина-В у женщин с ХрСО на основании известных значений ИМТ и длительности болевого синдрома, коэффициентов (k) уравнения линейной регрессии. Разъяснения в тексте.

Из рисунка 4.3 видно, что при помощи компьютерной программы Ехсеl возможно введение уравнения множественной регрессии с подстановкой соответствующих коэффициентов и констант (b=10,5671582 для ЧАФ и b=169,547573 для ингибина), что позволяет рутинно, без специальной подготовки рассчитать ожидаемые значения ЧАФ и ингибина-В. Например, на рисунке 4.3, а и 4.3, б показано, что внесение в строку функции уравнения с значениями указанных ячеек, советующие константе, k, значениям ЧАФ (Рисунок 4.3, а) и ингибина-В, где ИМТ=20 и длительности болевого синдрома 6 месяцев, позволяет рассчитать предполагаемые значения ЧАФ не менее 7 и ингибина-В=149,79 пг/мл. При ИМТ=28 и длительности болевого синдрома 24 месяца (Рисунок 4.3, в) значения ЧАФ менее 5, уровень ингибина-В=90,53 пг/мл. Таким образом, представляется возможным предположить сочетанное влияние ИМТ и длительности болевого синдрома на такие показатели ОР, как ЧАФ и ингибина-В.

Отсрочку в своевременной диагностике и лечении XpCO подтверждает наличие бесплодия у женщин с XpCO всех возрастных групп, включая PPП, где возрастные границы не достигали 25 лет. Длительность бесплодия в целом составляла  $2,65\pm4,14$  лет и могла достигать 15 лет. Наименьшая продолжительность бесплодия была выявлена у женщин с PPП  $(0,86\pm1,27)$  (максимум 4) лет), что достоверно отличалось от женщин ПР и ПРП -  $4,77\pm4,20$  (максимум

15) и  $5.01\pm5.50$  (максимум 15) лет соответственно (p<0.05). Таким образом, подтверждена роль XpCO в развитии бесплодия.

Однако представляла значимость XpCO в изменение маркеров OP. Показатели овариального резерва значимо отличались в зависимости от возрастного периода только у женщин с XpCO, но не в группе контроля (Рисунок 4.4).

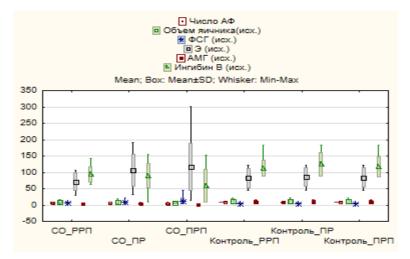


Рисунок – 4.4. Показатели овариального резерва женщин групп сравнения. По оси ординат – цифровые значения показателей.

При анализе взаимосвязи между показателями маркеров ОР и ХрСО на основании логистического регрессионного анализа были получены модели дифференцировки женщин с ХрСО и без него. В каждой модели, где «х» - один из маркеров овариального резерва, установлены значения, условно различающие женщин с ХрСО и без него (Контроль) (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Модели дифференцировки женщин с ХрСО и без него. Логистический регрессионный анализ

	Для репродуктивног	о периода в цело	OM .		Фаза репро	дуктивного	периода
Предик- тор	Уравнение логистической регрес- сии (переменные отклика: «1» – ХрСО, «0» – отсутствие ХрСО)	Значимость модели	Точность про- гноза ХрСО (общая)	Дифферен- цирующее значение	РРП	ПР	ПРП
ЧАФ	y=exp(9,4647221948715+(- 1,132304483187)*x)/(1+exp(9,46472 21948715+(-1,132304483187)*x))	χ2=49,43, p<0,00001	85,96%	8	8	9	8
Объем яичника, см3	y=exp(1,6490927812891+(- 0,1064484019207)*x)/(1+exp(1,6490 927812891+(-0,1064484019207)*x))	χ2=49,43, p<0,00001	94,83%	15	ns	ns	11,5
ФСГ, мМЕ/мл	y=exp(- 2,981166028062+(0,551545200567 12)*x)/(1+exp(- 2,981166028062+(0,551545200567 12)*x))	χ2=26,74, p<0,00001	81,04%	5	6,5	3,0	5,0
АМГ, нг/мл	y=exp(3,600595818959+(- 0,5846778534589)*x)/(1+exp(3,6005 95818959+(-0,5846778534589)*x))	χ2=55,34, p<0,00001	87,93%	6	5,0	8,0	4,0
Ингибин- В, пг/мл	y=exp(3,6347804842022+(- 0,0303867355773)*x)/(1+exp(3,6347 804842022+(-0,0303867355773)*x))	χ2=19,53, p<0,00001	81,04%	120	95	150	120

Примечание: ЧАФ –число антральных фолликулов;  $\Phi$ СГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; ns – отсутствует статистическая значимость

В отличие от ЧАФ, объема яичника, уровня ФСГ, АМГ и ингибина-В (Рисунок 4.5–4.9), уровень эстрадиола крови оказался не высокоинформативным дифференцирующим критерием женщин с ХрСО и без него.

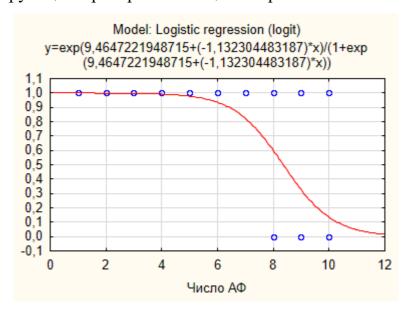


Рисунок 4.5 — Модель логистической регрессии, дифференцирующая женщин с XpCO и без него по числу антральных фолликулов. Переменные от-клика: «1» — XpCO, «0» — отсутствие XpCO.

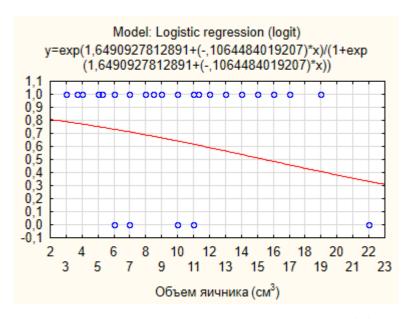


Рисунок 4.6. — Модель логистической регрессии, дифференцирующая женщин с XpCO и без него по объему яичников.

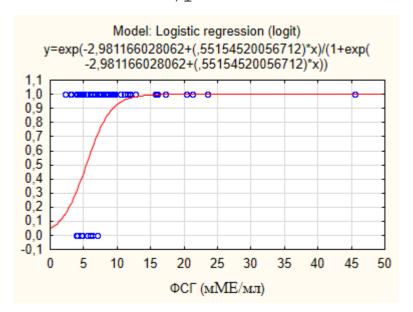


Рисунок 4.7 — Модель логистической регрессии, дифференцирующая женщин с XpCO и без него по уровню  $\Phi C\Gamma$  крови. Переменные отклика: «1» — XpCO, «0» — отсутствие XpCO.

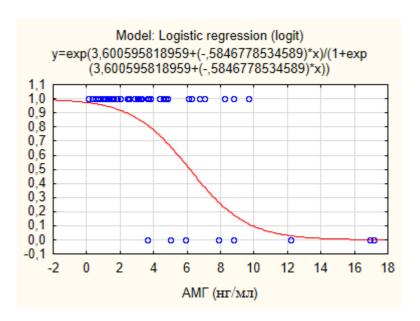


Рисунок 4.9. — Модель логистической регрессии, дифференцирующая женщин с XpCO и без него по уровню  $AM\Gamma$  крови. Переменные отклика: «1» — XpCO, «0» — отсутствие XpCO.

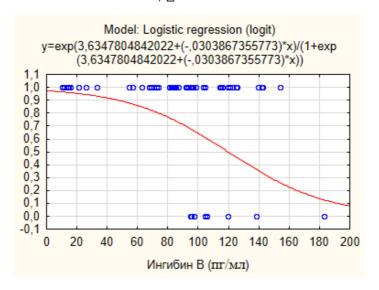


Рисунок 4.9. — Модель логистической регрессии, дифференцирующая женщин с XpCO и без него по уровню ингибина-В крови. Переменные от-клика: «1» — XpCO, «0» — отсутствие XpCO.

На основании проведения дискриминантного анализа (Таблица 4.2) установлено, что основными исходными показателями ОР, дискриминирующими женщин группы контроля и женщин с XpCO в зависимости от фазы репродуктивного возраста (лямбда Уилкса = 0,35503, p<0,0000), являются: ЧАФ, уровень эстрадиола и АМГ

Таблица 4.2 – Сравнение исходных значений OP у женщин с XpCO в различные фазы репродуктивного возраста. Анализ дискриминантной функции.

Пара-	Сигма-	ограниче че	нные пре ния, М±S		ые зна-		тры диск ной функ	-
метр ОР	РРП	СРП	ПРП	Кон- троль	Bce	Лямбда Уилкса	p	Толе- рант- ность
ЧАФ	6,55 ±1,97	5,78 ±2,82	5,79 ±2,15	9,06 ±0,95	7,13 ±2,53	0,44	0,002	0,93
Э	71,7 ±26,15	108,35 ±49,58	127,77 ±71,91	84,19 ±28,28	97,58 ±48,07	0,44	0,002	0,952
АМГ	3,4 5±2,23	3,28 ±2,66	1,6729 ±1,19	9,69 ±4,97	5,48 ±4,86	0,52	<0,0001	0,948

Различие показателей OP у женщин с XpCO в различной фазе репродуктивного возрастного периода от аналогичных показателей группы контроля доказывается при расчете канонических корней (Рисунок 4.10).

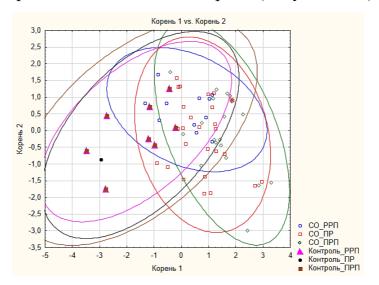


Рисунок – 4.10. Различие показателей OP у женщин с XpCO в различной фазе репродуктивного возрастного периода и у женщин группы контроля. Канонические корни.

При дискриминанте анализе было установлено, что для женщин с XpCO и без него (Контролем) дискриминирующими параметрами OP являются: исходно ЧАФ уровень эстрадиола и АМГ, через 6 месяцев — уровень эстрадиола и АМГ, в динамике через 12 месяцев — ЧАФ и значение АМГ. Дифференцирующие значения представлены в Таблице 4.3. Предиктивные параметры OP в динамике у женщин с XpCO, независимо от репродуктивного возраста, и в группе контроля представлено графическим отображением профилей апостериорной вероятности (Рисунок 4.11) и в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Дискриминирующие значения параметров OP у женщин с ХрСО, независимо от репродуктивного возраста, и в группе контроля (в динамике)

Параметр ОР	CO (M±SD)	Контроль (M±SD)
ЧАФ (исх.)	5,64±2,63	$9,06\pm0,95$
Э (исх.), пмоль/л	101,07±55,58	84,19±28,28

АМГ (исх.), нг/мл	2,68±2,37	9,69±4,97
ЧАФ (6 мес.)	4,95±2,56	9,00±1,14
Э (6 мес.), пмоль/л	88,82±34,79	82,43±24,15
АМГ (6 мес.), нг/мл	2,40±2,12	9,63±4,94
ЧАФ (12 мес.)	4,61±2,50	$9,63\pm0,49$
АМГ (12 мес.), нг/мл	2,22±2,03	9,59±4,92

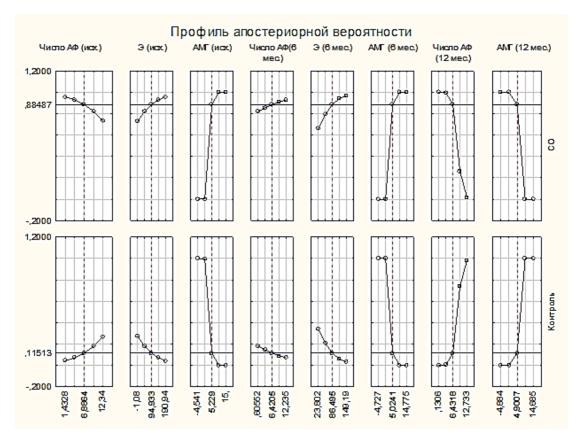


Рисунок 4.11 – Профили апостериорной вероятности для параметров овариального резерва при наличии XpCO и его отсутствии

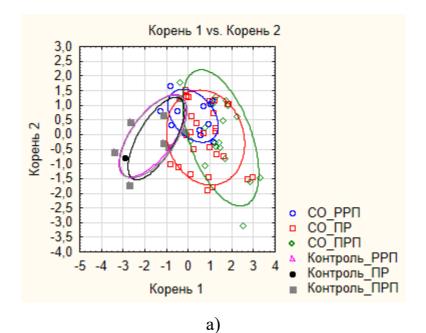
На основании дискриминантного анализа были получены уравнения дискриминантной функции, позволяющие дифференцировать женщин с ХрСО и без него по маркерам ОР исходно, через 6 и 12 месяцев (Таблица 4.4).

Таблица 4.4. – Дискриминация пациенток с наличие XpCO и без него исходно, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Параметры уравнения дискриминантной функции.

Параметр ОР	CO	Контроль
Исходные значения (Wilks' Lamb	da: 0,42; F =39,07	0; p<0 ,0000)

k для ЧАФ (исх.)	1,04409	1,6194
k для Э (исх.)	0,03621	0,0191
k для АМГ (исх.)	-0,02196	0,4810
Константа	-5,19609	-11,4966
Через 6 месяцев наблюдения (Wilks')	Lambda: 0,38; F=4	16,765 p< 0,0000)
k для ЧАФ (6 мес.)	0,94306	1,5814
k для Э (6 мес.)	0,08826	0,0573
k для АМГ (6 мес.)	-0,22067	0,3537
Константа	-6,40864	-12,2019
Через 12 месяцев наблюдения (Wilks'	Lambda: 0,34; F=	86,170 p<0,0000)
k для ЧАФ (12 мес.)	1,08178	2,0515
k для АМГ (12 мес.)	-0,02169	0,4481
Константа	-2,84983	-13,0543

Графическая демонстрация канонических корней дискриминантных функций четко разграничивает отличия для женщин с XpCO и без него (Контроль) (Рисунок 4.12).



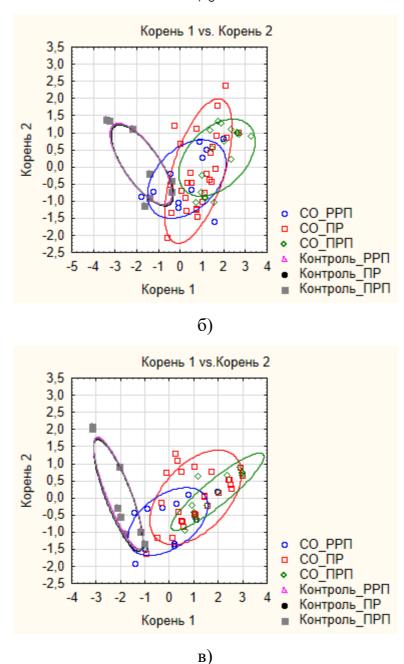


Рисунок 4.12 — Дискриминация параметров овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом в различной фазе репродуктивного возрастного периода и в группе контроля: исходно (а), через 6 месяцев (б), через 12 месяцев (в). Дискриминантный анализ. Канонические корни

Таким образом установлено, что для XpCO характерны изменения определенных маркеров OP.

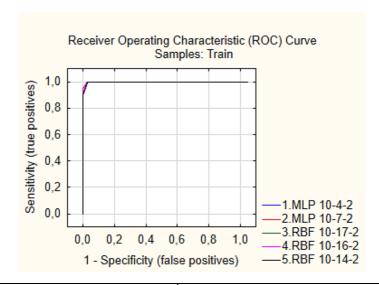
При помощи анализа сенситивности автоматизированных нейронных сетей также установлена нелинейная связь между наличием ХрСО и репродуктивным возрастным периодом опосредованно через маркеры ОР, где категориальная цель (categorical target) — наличие ХрСО, непрерывные предикторы (continuous input) — маркеры ОР (исходные значения), категориальный предиктор (categorical input) — репродуктивный возрастной период (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 — Нелинейные связи между параметрами овариального резерва 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	– многосл	ойный персе	птрон		
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	100,0000	BFGS 3	SOS	Exponential	Logistic
			RBF –	- радиальна	я базисная ф	ункция		
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

Установленная связь подтверждена наличием 5 нейронных сетей с двумя архитектурами - многослойный персептрон (MLP) и радиальная базисная функция(RBF), при обучении, тестировании и валидации которых для 4 сетей правильность ответов составила 100%, только для одной сети (MLP 10-7-2) точность обучения составила 96,77%, но тестирования и валидации 100%. Интегральная оценка чувствительности и специфичности данного анализа

подтверждалась построение ROC-кривой, площадь под которой для всех сетей было более 0,99 (Рисунок 4.13)



	MI	LP		RBF	
ROC-площадь под кривой -	1. 10-4-2	2. 10-7-2	3. 10-17-2	4. 10-16-2	5. 10-14-2
	0,998839	0,998839	0,999419	0,999419	0,998839

Рисунок 4.13 - Нелинейные связи между параметрами овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом и группы контроля в зависимости от фазы репродуктивного возраста. ROC-кривые при обучении нейронных сетей.

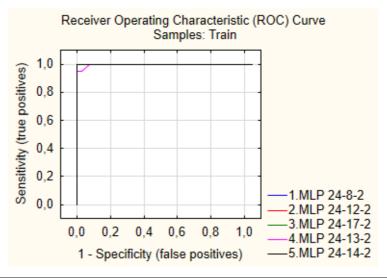
Таким образом, при помощи обучения нейронных сетей показана значимость определенного репродуктивного возраста в дифференцировке женщин с XpCO на основании маркеров OP.

Аналогичная нелинейная связь установлена при учете изменений маркеров ОР оцененных в динамике. Произведен анализ сенситивности автоматизированных нейронных сетей, где категориальная цель (categorical target) — наличие ХрСО, непрерывные предикторы (continuous input) — маркеры ОР (исходные значения, через 6 и 12 месяцев), категориальный предиктор (categorical input) — репродуктивный возрастной период. Получено так же 5 нейронных сетей с двумя архитектурами (MLP, RBF), точность обучения которых превышала 96%, тестирования и валидации — составляла 100% (Таблица 4.6).

Таблица 4.6. – Результаты анализа сенситивности нейронных сетей при учете параметров ОР исходно, через 6 и 12 месяцев у женщин с ХрСО и без него в зависимости от фазы репродуктивного возраста

№ сети	Название сети	Точность бучения (Training perf.)	Точность тестиро- вания (Test perf.)	Точность валида- ции (Validation perf.)	Алгоритм обуче- ния (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function	Функция актива- ции (Hidden activation)	Выходная функ- ция активации Output activation
1	MLP 24-8-2	100,0	100,0	100,0	BFGS 5	Entropy	Tanh	Softmax
2	MLP 24-12-2	96,7742	100,0	100,0	BFGS 2	Entropy	Logistic	Softmax
3	MLP 24-17-2	98,3871	100,0	100,0	BFGS 4	sos	Identity	Logistic
4	MLP 24-13-2	96,7742	100,0	100,0	BFGS 2	Entropy	Logistic	Softmax
5	MLP 24-14-2	96,7742	100,0	100,0	BFGS 4	sos	Identity	Logistic

Аналогичная интегральная оценка чувствительности и специфичности данного анализа характеризовалась площадью под ROC-кривой, равной 1,0 для четырех сетей, более 0,99 – для одной сети (Рисунок 4.14).



ROC area	1. MLP 24-8-2	2. MLP 24-12-2	3. MLP 24-17-2	4. MLP 24-13-2	5. MLP 24-14-2
NOC area	1,0	1,0	1,0	0,997677	1,0

Рисунок – 4.14. Нелинейные связи между параметрами овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом и группы контроля в зависимости от фазы репродуктивного возраста. ROC-кривые при обучении нейронных сетей.

Установленная значимая динамика маркеров OP у женщин с ХрСО подтверждалась наличием линейных связей между значениями каждого параметра OP исходно и через 6 и 12 месяцев, независимо от репродуктивного возрастного периода, (табл. 4.7), и с учетом фазы репродуктивного возраста (табл. 4.8).

Таблица 4.7 – Линейная корреляция между маркерами OP исходно и через 6, 12 месяцев у женщин с XpCO, независимо от репродуктивного возрастного периода

	R исх	R исх	
Параметр	через 6	чрез 12	Vnormonno munojinoji nornogomi
OP	1	1 *	Уравнение линейной регрессии
	мес.	Mec.	11. * / / / / / / / / / / / / / / / / / /
	0,7397	0,7671	ЧАФ (через 6 мес.) = $0.98893 + 0.78874 *$
ЧАФ			ЧАФ (исх.)
1714	p=0,000	p=0,000	ЧАФ (через 12 мес.) = $0.32840 + 0.88630$
			* ЧАФ (исх.)
	0,6685	0,6039	Объем (через 6 мес.) = 3,1306 + 0,50763 *
Объем			Объем яичника (исх.)
яичника	p=0,000	p=0,000	Объем яичника (через 12 мес.) = 3,7376 +
			0,36719 * Объем яичника (исх.)
	0,9667	0,9409	$\Phi$ СГ (через 6 мес.) = 0,31931 + 1,0466 *
* CE			ФСГ (исх.)
ФСГ	p=0,00	p=0,00	$\Phi$ СГ (через 12 мес.) = 0,10028 + 1,1256 *
	1 /	1 /	ФСГ (исх.)
	0,6288	0,5026	Э (через 6 мес.) = $47,651 + ,40323 * Э$
			(исх.)
Э	p=0,000	p=0,000	Э (через 12 мес.) = $50.878 + 0.29851 * Э$
	1 /	1 /	(исх.)
	0,9957	0,9935	$\overrightarrow{AM\Gamma}$ (через 6 мес.) = -0,1674 + 0,99320 *
	,	,	АМГ (исх.)
АМГ	p=0,00	p=0,00	$\overline{AM\Gamma}$ (через 12 мес.) = -0,2783 + 0,99266 *
	1 3)33	1 3,55	ΑΜΓ (исх.)
	0,9546	0,9277	
		-	0,93273 * Ингибин В (исх.)
Ингибин В	p=0,00	p=0,00	
	P 0,00	P 0,00	0,87696 * Ингибин В (исх.)
			0,07070 IIII HOIII D (HOX.)

Таблица 4.8 – Линейные связи (коэффициент корреляции Пирсона, г) между исходными значениями параметров ОР и

через 6 и 12 месяцев у женщин с ХрСО, в зависимости от фазы репродуктивного периода

через б и 12 мес	СО			ПР		прп	2	ль РРП		оль ПР	Контро	ть ПРП
Параметр ОР	r исх через 6 мес.	г исх чрез 12 мес.	r исх через 6 мес.	г исх чрез 12 мес.	r исх через 6 мес.	г исх чрез 12 мес.	r исх через 6 мес.	г исх чрез 12 мес.	r исх через 6 мес.	r исх чрез 12 мес.	r исх через 6 мес.	г исх чрез 12 мес.
	0,6799	0,7003	0,4483	0,5270	0,6260	0,6574	0,6350	0,4789	0,3451	0,0857	0,6030	0,3830
ЧАФ	p=0,02	p=0,01	p=0,01	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,01	p=0,07	p=0,36	p=0,82	p=0,11	p=0,34
	1	6	9	5	5	3	1	1	3	6	4	9
Объем яич-	0,6051	0,6632	0,7567	0,7195	0,3498	0,1914	0,6113	0,4878	0,6111	0,4674	0,6112	0,4801
ника	p=0,04	p=0,02	p=0,00	p=0,00	p=0,14	p=0,43	p=0,01	p=0.06	p=0.08	p=0,20	p=0,10	p=0,22
Пика	9	6	0	0	2	3	5	5	0	5	7	9
<b>ФС</b> Г	0,9493	0,8552	0,9056	0,8430	0,9790	0,9662	0,9068	0,2746	0,9092	- 0,1181	0,9077	0,2082
ФСГ	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,32	p=0,00	p=0,76	p=0,00	p=0,62
	0	1	0	0	0	0	0	2	1	2	2	1
Э	0,5585	0,6660	0,4836	0,5943	0,7112	0,4818	0,8694	0,0816	0,8786	- 0,1746	0,8730	0,1190
	p=0,07	p=0,02	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,03	p=0,00	p=0,77	p=0,00	p=0,65	p=0,00	p=0,77
	4	5	9	1	1	7	0	2	2	3	5	9
AME	0,9951	00,992	00,969 5	0,9611	0,9629	0,9605	0,9997	0,9992	0,9997	0,9992	0,9997	0,9992
АМГ	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=00,0	p=00,0	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	00,94	0,8077	0,8627	0,8518	0,9855	0,9864	0,9618	0,8534	0,9843	0,9436	0,9752	0,9084
Ингибин В	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

Таким образом, представлялось возможным классифицировать (дискриминировать) женщин репродуктивного возрастного периода с хроническим сальпингоофоритом в зависимости от значений маркеров ОР. Несмотря на имеющиеся дискуссии по поводу целесообразности оценки различных маркеров овариального резерва вне подготовки к ВРТ (индукции суперовуляции, например), мы основывались на использовании таких параметров, как число антральных фолликулов, объем яичников, сывороточный уровень ФСГ и эстрадиола, АМГ и ингибина В. Мы намеренно не разделяли женщин группу контроля на подгруппы согласно фазам репродуктивного возраста, так как при предварительной оценке выяснили, что данные практически сопоставимы.

Удлинение времени клинически значимого течения XpCO ухудшает репродуктивные прогнозы. Помимо риска обструкции (запаивания труб) появляется риск снижения OP, обусловленного хроническим воспалительным процессом в яичниках.

На основании собственного исследования нам удалось доказать, что хронический сальпингоофорит ассоциирован со снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Продемонстрирована дискриминация значений маркеров ОР в зависимости от фазы репродуктивного возрастного периода. Более того, в зависимости от возрастного периода отличается влияние ХрСО на некоторые параметры овариального резерва, которое прогрессирует. Полученные результаты подтверждают имеющиеся представления о непрерывном «старении» яичников, начиная с 27-летнего возраста.

Согласно исследованиям, проведенным на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ ранее (Аутлева Ф.Р., 2013), в репродуктивном возрасте крайние низкий ОР сопряжен с УЗ-параметрами молочной железы, соответствующей критериям для возраста 45-54 лет: толщиной железистого слоя  $8,9\pm0,31$  мм и эхоплотностью ткани  $34,3\pm0,28$  усл.ед. так же, при снижении овариального резерва в сравнении с нормальным статистически значимо увеличена частота недержания мочи (р < 0,05), УЗ-маркерами

стрессового недержания мочи при крайне низком OP являются величина заднего уретровезикального угла (98,55 $\pm$ 1,6°, p < 0,05), что выше норы; соотношение площади сечения уретры и ширины сфинктера (0,869 $\pm$ 0,01, p<0,05) [6].

Опираясь на имеющиеся сведения, проанализированы отдельные УЗ характеристики молочных желез и уретры, как органов-мишеней женских половых гормонов. Представилось возможным дискриминировать пациенток с ХрСО и без него (Контроль) в зависимости от репродуктивного возраста на основании толщины железистого слоя молочной железы и диаметра уретры, которые продемонстрировали высокоинформативную дискриминантную (предикторную) значимость (табл. 4.9). Рассчитаны параметры дискриминантного уравнения, позволяющие по толщине железистого слоя молочной железы или диаметру уретры прогнозировать принадлежность женщины не только к группе ХрСО, но и соответствие репродуктивному возрастному критерию. Точность прогноза в обучающей выборке оказалась наиболее высокой для женщин с ХрСО в РРП и ПРП (соответственно 72,73% и 78,57%). Для Группы контроля значимость прогноза составила 0%.

Таблица 4.9 — Классификация пациенток групп исследования исходя из толщины железистого слоя молочных желез или диаметра уретры. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	СО_РРП	СО_ПР	СО_ПР П	Кон- троль_Р РП	Кон- троль_П Р	Кон- троль_П РП				
	Для толщины железистого слоя молочных желез Лямбда Уилкса=0,26, p<0,0001									
	J	іямода Уил	ikca=0,26, j	<u>5&lt;0,0001</u>		_				
k для тол- щины желе- зистого слоя молоч- ных желез	17,659	14,3692	12,2198	16,2972	17,0669	17,377				
Константа	-104,487	-69,3803	-50,7700	-89,1023	-97,9194	-101,549				
Точность прогноза, %	72,73	58,82	78,57	30,77	0	0				
		Для ди	аметра уре	тры						

	Лямбда Уилкса=0,58, p<0,0001										
k для диа- метра	10,1369	10,8329	12,4472	10,2755	10,3743	9,9242					
уретры											
Константа	-48,1328	-53,7362	-70,9581	-49,0901	-50,5141	-46,5397					
Точность прогноза, %	0	82,14	63,16	13,33	0	0					

Аналогичные расчеты произведены для комбинации данных предикторов - толщины железистого слоя молочной железы и диаметра уретры. Параметры уравнения дискриминантной функции представлены в таблице 4.10. Значимое прогнозирование принадлежности женщины к группе ХрСО установлено так же для РРП и ПРП (точность прогноза в обучающей выборке соответственно 72,73% и 71,43%). Для Группы контроля значимость прогноза составила 0% для женщин ПР и 12,5% - ПРП.

Таблица 4.10 – Классификация пациенток групп исследования исходя из толщины железистого слоя молочных желез и диаметра уретры. Уравнения дискриминантной функции.

Параметр уравнения	СО_РРП	СО_ПР	СО_ПР П	Кон- троль_Р РП	Кон- троль_П Р	Кон- троль_П РП			
Для толщины железистого слоя молочных желез и диаметр уретры									
	Лямбда Уилкса=0,25, p<0,0001								
k для диа- метра уретры	11,748	12,096	12,881	11,834	11,881	11,514			
k для тол- щины желе- зистого слоя молоч- ных желез	20,136	16,919	14,936	18,792	19,572	19,804			
Константа	-172,227	-141,188	-132,206	-157,831	-167,201	-166,617			
Точность прогноза, %	72,73	58,82	71,43	46,15	0	12,5			

Графическая демонстрация канонических корней, соответствующим дискриминантным функциями, подтвердила различие, установленное на основании оценки толщины железистого слоя молочных желез и диаметра уретры между женщинами с ХрСО в ПР и ПРП (Рисунок 4.15)

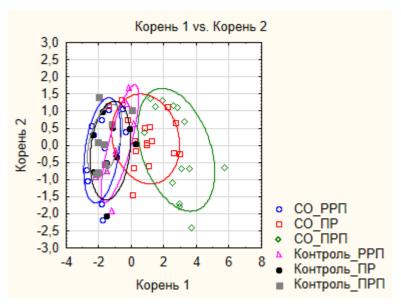


Рисунок 4.15 - Для уретры и МЖ

Дискриминация женщин с ХрСО и без него (Контроль) в различной фазе репродуктивного возрастного периода на основании комбинации факторов - толщины железистого слоя молочных желез и диаметра уретры. Дискриминантный анализ. Канонические корни

Полученные результаты свидетельствуют о различной значимости данных параметров для дискриминации женщин репродуктивного возраста с ХрСО в различные возрастные периоды и при отсутствии ХрСО. Отметим, что наибольшей прогностической значимостью в дискриминации (классификации) групп сравнения обладает толщина железистого слоя молочных желез в ПРП (78,87%) и диаметр уретры у женщин с ХрСО (63,17%), диаметр уретры – для женщин репродуктивного возраста без СО. Полученный результат свидетельствует о достоверно значимом влиянии ХрСО не только на вероятный риск снижения овариального резерва, но и его сопряжённости с изменениями в молочных железах и уретре, характерных для более позднего возрастного

периода. На основании бинарной логистической регрессии представилось возможным для женщин репродуктивного периода получить модель математического прогноза соответствия диаметра уретры и толщины железистой ткани молочной железы ХрСО или его отсутствию (Рисунок 4.16):

у=exp(-7,567910815457+(0,85496839272259)\*x)/(1+exp(-7,567910815457+(0,85496839272259)\*x)), где предиктор - диаметр уретры (мм), точка отсечения — 8,8 мм; значимость модели -  $\chi$ 2=13,92 p=0,0002; точность прогноза XpCO - 86,21%; у=exp(9,0109431682137+(-0,7939107465833)\*x)/(1+exp(9,0109431682137+(-0,7939107465833)\*x)), где предиктор - толщины железистой ткани молочной железы, точка отсечения — 11,4 мм; значимость модели -  $\chi$ 2=13,39 p=0,0003; точность прогноза XpCO - 80,95%. При у>0,5 — вероятно наличие XpCO.

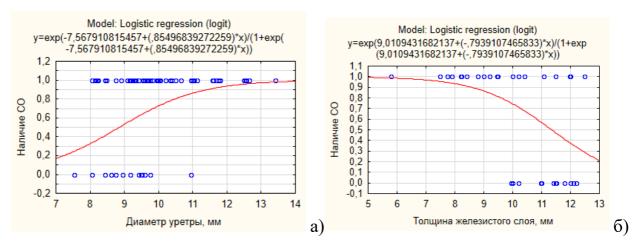


Рисунок 4.16 — Модель бинарной логистической регрессии для наличия ХрСО или его отсутствия у женщин репродуктивного возраста, где предикторы диаметр уретры (а) и толщина железистого слоя молочных желез (б).

При помощи автоматизированных нейронных сетей установлена значимая нелинейная регрессионная связь между толщиной железистой ткани молочной железы (Continous target), маркерами ОР (continous input) и фазой репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии (Контроль) (categorical input) (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 - Результаты анализа сенситивности нейронных сетей на основании толщины железистой ткани молочной железы, маркеров ОР и фазы репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии (Контроль)

№ сети	Название сети	Точность бучения (Training perf.)	Точность тестирова- ния (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Ошибка обучения (Training error)	Ошибка тестирова- ния (Test error)	Ошибка валидации (Validation error)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output
1	MLP 12-	0,8817	0,7584	0,7785	0,2392	0,2204	0,3160	BFGS	SO	Identit	Logist
1	7-1	28	41	96	74	15	88	4	S	у	ic
2	MLP 12-	0,8833	0,7639	0,7896	0,2520	0,1964	0,2361	BFGS	SO	Tanh	Tanh
	8-1	92	51	89	17	91	23	4	S		1 allii
3	RBF 12-	0,8826	0,6997	0,8437	0,2340	0,2528	0,2707	RBFT	SO	Gaussi	Identit
3	13-1	61	9	68	06	94	97	KDI I	S	an	у
4	MLP 12-	0,8887	0,7281	0,7911	0,2263	0,2259	0,2810	BFGS	SO	Logisti	Identit
4	12-1	86	87	15	03	93	39	4	S	с	у
5	RBF 12-	0,9200	0,6892	0,8093	0,1624	0,2479	0,2492	RBFT	SO	Gaussi	Identit
3	18-1	38	27	61	75	66	95	KDI I	S	an	у

Графическая демонстрация точности обучения нейронных сетей показана на рисунке 4.17.

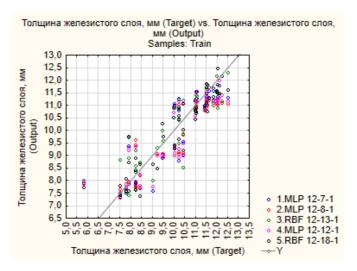


Рисунок 4.17 — Точность обучения нейронных сетей, основанная на оценке толщины железистой ткани молочной железы исходя из значений маркеров ОР и фазы репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии

Результат оценки связей между диаметром уретры (Continous target), маркерами OP (continous input) и фазой репродуктивного возраста при наличии XpCO или его отсутствии (Контроль) (categorical input) по значимости уступал. Коэффициенты корреляции при обучении не достигали 0,69 (Таблица 4.12)

Таблица 4.12 - Результаты анализа сенситивности нейронных сетей на основании диаметра уретры, маркеров ОР и фазы репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии (Контроль)

№ сети	Название сети	Точность бучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валида- ции (Validation	Ошибка обучения (Training error)	Ошибка тестирова- ния (Test error)	Ошибка валидации (Validation error)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации (Output activation)
1	MLP 12-	0,645	0,667	0,883	0,418	0,342	0,204	BFG	SO	Expone	Expone
'	11-1	987	699	09	192	767	402	S 4	S	ntial	ntial
2	MLP 12-	0,636	0,682	0,883	0,428	0,327	0,218	BFG	SO	Identity	Identity
	7-1	922	419	412	054	761	828	S 3	S	identity	identity
3	<sub>2</sub> MLP 12-	0,643	0,665	0,885	0,420	0,345	0,197	BFG	SO	Identity	Logistic
3	11-1	603	013	917	184	313	245	S 4	S	identity	Logistic
4	MLP 12-	0,647	0,640	0,885	0,423	0,360	0,246	BFG	SO	Tonh	Expone
4	6-1	319	801	267	531	656	766	S 4	S	Tanh	ntial
5	MLP 12-	0,617	0,670	0,881	0,445	0,340	0,202	BFG	SO	Expone	Identity
3	4-1	283	469	668	978	383	703	S 3	S	ntial	identity

Значительное несоответствие вводимых и получаемых при обучении нейронных сетей значений представлено на Рисунке 4.18

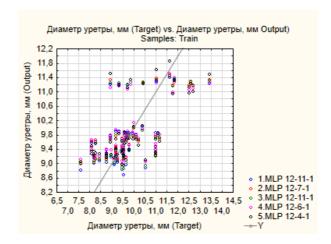


Рисунок 4.18 — Точность обучения нейронных сетей, основанная на оценке диаметра уретры исходя из значений маркеров ОР и фазы репродуктивного возраста при наличии XpCO или его отсутствии

Таким образом, показана связь между толщиной железистой ткани молочной железы, диаметром уретры и значениями маркеров ОР у женщин с ХрСО или его отсутствием в различные фазы репродуктивного возраста. Наиболее статистически значимой оказалась связь с толщиной железистой ткани молочной железы, что в репродуктивном возрасте крайне важно, для своевременной профилактики эстрогендефицитного состояния, обусловленного снижением ОР.

Для исключения влияния имеющихся в анамнезе гинекологических заболеваний (ММ, полип эндометрия, гидросальпинкс, ИППП) на результаты оценки ОР у женщин различного репродуктивного возраста был проведен анализ сенситивности нейронных сетей. Не установлено связи опосредованно через ОР (continuous input) между репродуктивным возрастом (categotical target) и гинекологической патологией (categorical inputs) (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 — Анализ сенситивности нейронных сетей по поиску связи между гинекологическим заболеванием (ММ, полип эндометрия, гидросальпинкс, ИППП), ОР у женщин различного репродуктивного возраста

Название сети	Точность буче- ния (Training perf.)	Точность тести- рования (Test perf.)	Точность вали- дации (Validation perf.)	Алгоритм обу- чения (Training algorithm)	Ошибка функ- ции (Етгог function	Функция акти- вации (Hidden activation)	Выходная функция активации Оutput activation
MLP 28-8-6	58,06452	66,66667	61,53846	BFGS 20	SOS	Logistic	Exponential
MLP 28-11-6	56,45161	75,00000	53,84615	BFGS 10	SOS	Tanh	Identity
MLP 28-7-6	59,67742	66,66667	61,53846	BFGS 9	Entropy	Tanh	Softmax
MLP 28-10-6	40,32258	58,33333	53,84615	BFGS 6	Entropy	Logistic	Softmax
MLP 28-11-6	59,67742	66,66667	61,53846	BFGS 10	Entropy	Logistic	Softmax

Несоответствие вводимых и плучаемых ответов при обучении нейронных сетей показано на Рисунке 4.19.

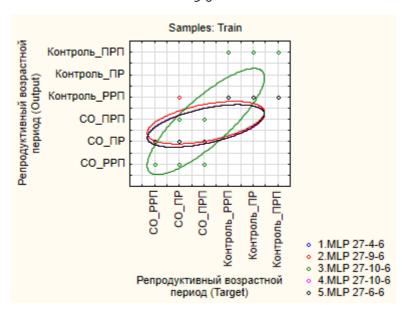


Рисунок 4.19 — Точность обучения нейронных сетей, основанная на прогнозировании репродуктивного возрастного периода, исходя из значений маркеров ОР и имеющегося гинекологического заболевания

Отсутствие связи между имеющейся гинекологической патологией и показателями ОР у женщин групп исследования демонстрируют включение в исследование женщин при отсутствии у них гинекологической патологии, выраженность и длительность которой способна конкурировать с ХрСО по влиянию на изменение ОР.

Таким образом, в настоящем исследовании 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 молочной железы, увеличении диаметра уретры, что свидетельствует о преждевременных возрастных изменениях в органах-мишенях женских половых гормонов.

# ГЛАВА V. ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТМ

Проблема сохранения репродуктивного здоровья остается общемировой [3, 5, 22]. Причины нарушения фертильности разнообразны, и ВЗОМТ играют одну из первостепенных ролей [21, 32, 33, 51, 55, 57]. Доля ВЗОМТ в структуре гинекологических заболеваний достигает 70%, несмотря на внедряемые меры по их профилактике, не снижается [11, 55, 57, 58, 68]. Чрезвычайна высокая частота хронических ВЗОМТ и низкая обращаемость женщин к специалистам отчасти объясняется крайне скудной, «стертой» симптоматикой даже при острой форме [68]. Несмотря на то, что, согласно современным клиническим протоколам, критериями диагноза острого ВЗОМТ являются не жалобы пациенток, но объективные критерии (болезненность и напряжение внизу живота, придатков, болезненные тракции за шейку матки, температура в полости рта более 38,3 °C; аномальные слизисто-гнойные выделения из цервикального канала или из влагалища; большое количество лейкоцитов в вагинальном секрете; повышение СОЭ; повышение уровня С-реактивного белка; обнаружение N. gonorrhoeae или Ch. trachomatis в цервикальном канале) [11, 56, 68, 125-127], риск формирования синдрома хронической тазовой боли при «хронизации» воспалительного процесса считается крайне важным [128, 68]. Хроническая воспалительные заболевания придатков матки, ХрСО, помимо развития болевого синдрома чреват снижением фертильности. И, если ранее считалось, что фактором риска трубно-перитонеального бесплодия является острое воспаление придатков матки, то последние годы все большее внимание уделяется изучению его роли в снижении овариального резерва женщины [83]. Актуальность вопроса усугубляется смещением среднего возраста современных женщин, планирующих и реализующих фертильность к 35 годам и позднее, когда возраст старше 37,5 лет признан критическим по репродукции вследствие естественного израсходования стратегического запаса яйцеклеток [10, 23, 46, 47]. Основным противоречием современности признано решение женщиной стать матерью в более позднем репродуктивном возрасте, сопряженном с накопленными гинекологическими, соматическими, экологическими и др. неблагоприятными факторами [4, 7-9, 14, 15, 24, 25, 26, 27, 29, 100, 110, 143, 155].

В настоящем исследовании, выполненном в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России г. Краснодара, за 4-летний период было отобрано 138 женщин репродуктивного возраста с ХрСО, планирующих беременность, проходимость обеих труб которых не вызывает сомнений, не имеющих в анамнезе сведений о перенесенных острых воспалительных заболеваний малого таза или оперативных вмешательствах на органах малого таза, исключая раздельное диагностическое выскабливание матки. Возраст женщин варьировал от 18 до 40 лет, женщины в возрасте 36-40 ( $37,47\pm1,58$ ) лет, относящиеся к ПРП составила 27%, что подтверждает, во-первых, современный тренд значительного увеличения возраста материнства, а, во-вторых, опровергает рутинное представление о доминировании РРП и ПР среди женщин, страдающих ХрСО. Таким образом, ХрСО у женщин старше 37,5 лет значительно увеличивает прогноз инфертильности, потенцируя снижение ОР. Однако в настоящем исследовании представляла интерес динамическая оценка ОР у женщин с ХрСО до критического репродуктивного возраста, в РРП и ПР, так как установлено наличие ХрСО у 40% женщин, возрасте которых не достиг 27 лет, рубеж, определенный начало естественного истощения (старения) яичников.

Рассматривая ИМТ, как определяющий в реализации фертильности [28, 66, 67], была оценена его связь с ХрСО в различные возрастные фазы репродуктивного периода. Впервые показана сопряжённость ХрСО с более высокими значениями ИМТ, чем в группе Контроля (соответственно 22,71±4,34 и 20,63±1,52, p=0,01), с наибольшими - в ПР и ПРП. У женщин с ХрСО выявлена прямая линейная корреляция (r=0,37) между возрастом и ИМТ. Аналогичная по силе и значимости корреляция в группе Контроля отсутствовала (r=0,008). Таким образом, нормализация ИМТ в ПР и ПРП представляется потенциальной мерой по профилактике ХрСО, что требует дальнейшее изучение. Тем более, что была установлена прямая линейная корреляция (r=0,41)

между ИМТ и продолжительностью болевого синдрома для женщин с ХрСО. Однако эта связь была значимой только для женщин РРП, но не ПР и ПРП (r=0,08 для обеих групп), что так же требует дальнейшего изучения.

Интересным представляется связь между местом проживания и наличием XpCO. Известно, что проживание в городе сопряжено со снижением OP [23, 84]. Согласно полученным сведениям, среди женщин с XpCO доминировали жительницы города, более всего в ПРП (ОШ=2,07 (95% ДИ 1,13-3,79). Проживание в городе и наличие XpCO было так же сопряжено со значительно более высокими показателями ИМТ, в сравнение с группой Контроля (соответственно 22,56±4,51 и 19,75±0,86, p=0,02). Таким образом, показаны социальные детерминанты в генезе XpCO, требующие оценки влияния на OP в различные фазы репродуктивного возраста.

Учитывая репродуктивные планы женщин, анализировались предпочтения в выборе контрацепции, с учетом контраверсионных взглядов на влияние КОК на OP [23, 72, 76, 106, 107]. Отмечено, что никто в исследуемой когорты никогда не принимал КОК, что гипотетически являлось бы мерой сохранения OP, но и не использовал ВМС, как известный фактор риска ВЗОМТ. В группе Контроля имелись женщины, у которых от 1 года и более отсутствовала сексуальная жизнь. В цели настоящего исследования не входило подробное изучение роли контрацептивных предпочтений в состоянии PO у женщин с ХрСО, однако, установленные отличия у женщин с ХрСО и без него ( $\chi$ 2 = 51,78; p<0,001) и в зависимости от возрастного периода ( $\chi$ 2 = 90,71; p<0,001) требуют последующего изучения.

Данные гинекологического, менструального и экстрагенитального анамнеза, возраст полового дебюта у женщин групп сравнения был сопоставим, что свидетельствует об адекватном критериям исключения наборе женщин в исследование, что исключало возможное влияние на OP.

При общеклинической характеристике женщин были подтверждены общеизвестные сведения о болевом синдроме как ключевом маркере хронического воспалительного процесса в придатках матки [12, 37, 70, 78, 79, 81, 82,

85, 86, 96]. Настораживает длительность болевого синдрома, достигающая 120 месяцев у ряда женщин исследуемой когорты. Наибольшая продолжительность болевого синдрома отмечена у женщин ПРП (14,89±26,07 месяцев), что представляло риски по негативному влиянию на ОР, фертильность в целом. Согласуясь с общемировыми данными, доля женщин с ХрСО, у которых в анамнезе имелась беременность, составила 22%, бесплодие длительностью 2,65±4,14 лет (максимум - 15 лет) - 77%. Частота бесплодия у женщин с ХрСО в ПР составила 93%, в ПРП - 89%. В настоящем исследовании впервые показано, что у женщин РРП с ХрСО частота бесплодия составила 45%, длительность - 0,86±1,27 (максим – 4 года), что обосновало необходимость внедрения соответствующих мер по сохранению фертильности женщин, начиная с РРП.

Несмотря на то, что современные исследователи единогласно подтверждают вероятность развития ХрСО при отсутствии патогенной и наличии только условно-патогенной флоры, но подчеркивается роль цервико-вагинальной микробиоты в сочетании с бактериальным вагинозом при воспалительных заболеваниях органов малого таза [11, 13, 19, 20, 30, 35, 42, 45, 133]. Настоящее исследование установило два микроорганизма, принципиально дифференцирующие женщин с ХрСО в различные возрастные фазы репродуктивного периода: *G.vaginalis* и *Staph.spp*. Полученные сведения требуют последующего изучения роли микробиоты придатков матки, эндометрия, эндоцервикса, экзоцервикса, влагалища в динамике снижения ОР у женщин с ХрСО.

Учитывая общемировой интерес в оценке овариального резерва при различных заболеваниях и вмешательствах [34, 39, 41, 53-54, 59, 63, 60, 61, 69, 80, 90-93], квинтэссенцией настоящего исследования явилась сравнительная оценка особенностей ОР у женщин репродуктивного возраста, ассоциированные с ХрСО в различные фазы репродуктивного возрастного периода, учитывая установленные клинико-анамнестические различия.

На основании обобщённой линейной модели регрессии было впервые показано, что значения ИМТ сопряжен со всеми исходными значениями изучаемых маркеров ОР у женщин различного репродуктивного возраста, как при

наличии XpCO, так и его отсутствии (чувствительность Se=100%, специфичность Sp=100%, площадь под ROC-кривой=1,0). Таким образом подтверждена роль повышенной массы тела в нарушении репродуктивной функции женщины [66], впервые показано, что ИМТ сопряжен не только с XpCO, но и с OP, что требует последующего изучения патогенеза данного влияния.

Несмотря на то, что у всех женщин исследуемой когорты каждый маркер ОР соответствовал диапазону нормы, у женщин с ХрСО, в отличие от группы Контроля, имелись значимые различия в зависимости от возрастного периода. Представилось возможным при помощи логистического регрессионного анализа дифференцировать женщин с ХрСО и без него: ЧАФ – 8, объем яичника - 15 см3, уровень в крови ФСГ-5 мМЕ/мл, АМГ - 6 нг/мл, ингибина-В - 120 пг/мл. Показатель эстрадиола крови оказался не высокоинформативным дифференцирующим критерием женщин с ХрСО и без него.

При учете трех фаз репродуктивного периода (РРП, ПР, ПРП) при помощи дискриминантного анализа впервые доказано, что дискриминация женщин с ХрСО и без него определяется такими показателями ОР, как ЧАФ, уровень эстрадиола и АМГ (лямбда Уилкса=0,35503, p<0,0000). Предложены дифференцирующие значения параметров ОР исходно и в динамике через 6 месяцев для женщин с ХрСО и без него, независимо от репродуктивного возраста, представленные в Главе IV, что доказало влияние ХрСО на ОР женщины. Полученные уравнения дискриминантной функции, представили возможных в рутинных условиях, единожды введя уравнение дискриминантной функции в персональный компьютер, подставляя фактические исходные значения параметров ОР (ЧАФ, Э, АМГ), дискриминировать женщин с ХрСО и без него, что имеет значение при подготовке к восстановлению фертильности.

Анализ сенситивности автоматизированных нейронных сетей показал значимую нелинейную связь между наличием ХрСО и репродуктивным возрастным периодом опосредованно через маркеры ОР (точность обучения 100% в 4 сетях из 5, 96,77% в одной из этих пяти; ROC- площадь под кривой более 0,99).

Аналогичная нелинейная связь показана у женщин с XpCO, но не в группе контроля, при анализе динамики маркеров OP через 6 и 12 месяцев (точность обучения 96% и более, ROC- площадью под кривой до 1,0).

Для женщин с XpCO впервые рассчитаны уравнения линейной регрессии, позволяющие составить тренд и рассчитать вероятные значения маркеров OP в динамике (через 6 и 12 месяцев), как независимо от репродуктивного возрастного периода, так и с его учетом.

Опираясь на имеющиеся исследования, проведенные на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов КубГМУ [6], показавшие связь между УЗ-параметрами молочной железы и стрессового недержания мочи у женщин с крайние низким и низким ОР, в настоящем исследовании доказана связь между значениями ОР, соответствующих норме репродуктивного возраста у женщин с ХрСО, и отдельными УЗ характеристиками молочной железы и уретры, как органов-мишеней половых стероидов.

Впервые установлены значимые дискриминирующие критерии для женщин с XpCO с учетом репродуктивного возраста: толщина железистого слоя молочной железы и диаметр уретры (точность прогноза в обучающей выборке более 70%). Аналогичных значимых дискриминантных различий для группы контроля установлено не было.

Впервые при помощи бинарной логистической регрессии представилось возможным для женщин репродуктивного периода показано, что женщин с ХрСО отличает диаметр уретры 8,8 мм и более (точность прогноза 86,21%) и толщины железистой ткани молочной железы 11,4 мм и менее (точность прогноза 80,95%). Анализ сенситивности автоматизированных нейронных сетей показал значимую нелинейную регрессионную связь между толщиной железистой ткани молочной железы, маркерами ОР и фазой репродуктивного возраста при наличии ХрСО или его отсутствии (коэффициенты корреляции при обучении 0,88 - 0,92). Аналогичная связь между диаметром уретры, маркерами ОР и фазой репродуктивного возраста при наличии ХрСО и его отсутствии

была менее информативной (коэффициенты корреляции при обучении не достигали 0,69).

Таким образом, показана связь между толщиной железистой ткани молочной железы, диаметром уретры и значениями маркеров ОР у женщин с ХрСО или его отсутствием в различные фазы репродуктивного возраста. Наиболее статистически значимой оказалась связь с толщиной железистой ткани молочной железы, что в репродуктивном возрасте крайне важно, для своевременной профилактики эстрогендефицитного состояния, обусловленного снижением ОР.

Настоящее исследование продемонстрировало значимость XpCO в снижении OP у женщин репродуктивного возраста. Показана связь между снижением показателей OP в течение года и снижением толщины железистого слоя молочной железы, увеличении диаметра уретры, что характеризует досрочные возрастные изменения в органах-мишенях женских половых гормонов.

Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены клиникоанамнестические особенности пациенток с ХрСО в репродуктивном возрастном периоде; установить маркеры состояния овариального резерва у женщин репродуктивного возраста, ассоциированные с ХрСО в различные фазы репродуктивного возрастного периода; определен характер снижения овариального резерва женщин репродуктивного возраста с ХрСО различной степени тяжести и длительности процесса; установлены корреляционные связи между параметрами овариального резерва и длительностью ХрСО; оценена степень влияния ХрСО на вероятный риск эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста; разработана модель математического прогноза патологического снижения овариального резерва и развития эстрогендефицита у женщин репродуктивного возраста с ХрСО.

В 2019 году в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России осуществлена валидация представленных моделей оценки ОР у женщин с ХрСО на 75 женщинах: истинно-положительный результат получен у 45 женщин, ложно-положительный у 7, ложно отрицательный у 3, истинно-отрицательный

у 20 (Se=93,75%; Sp=74,07%); прогностическая ценность положительного результата составила 86,54%, отрицательного — 86,96%. Высокая прогностическая ценность прогностических моделей обосновала возможность рекомендовать их в практику.

#### 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 представляется возможным сформулировать следующие выводы:

- 1. Клинико-анамнестическим особенностями женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом являются: ИМТ (22,71 $\pm$ 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 овариального резерва при хроническом 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 число антральных фоликулов, уровень ФСГ (p<0,01) и АМГ (p<0,01), в периоде расцвета число антральных фоликулов (p<0,01),

АМГ (p<0,01), ингибин-B, в позднем репродуктивном периоде — число антральных фоликулов (p<0,001), ФСГ (p<0,05), АМГ (p<0,001), ингибин-B (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 фоликулов, 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 антральных фоликулов, уровень эстрадиола и АМГ; через 12 месяцев специфичность овариального резерва определялась только числом антральных фоликулов 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,  $\Phi$ CГ 5 мМЕ/мл и более, для АМГ 6 нг/мл и менее, ингибина 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%).

## 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»:
  - число антральных фолликулов = 10,5671582 + (-0,156292408) \* ИМТ + (-0,0610318536) \* длительность болевого синдрома в месяцах;
  - уровень ингибина-B = 169,547573 + (-3,2922685) \* ИМТ + (-0,56212048) \* длительность 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 ПРП—11,5), ФСГ 5 мМЕ/мл и более (в раннем репродуктивном периоде —6,5, в периоде расцвета 3,0, в позднем репродуктивном периоде 5,0 мМЕ/мл и более), АМГ 6 нг/мл и менее (в раннем репродуктивном периоде —5,0, в периоде расцвета 8,0, в позднем репродуктивном периоде 4,0 мМЕ/мл и менее), ингибин В —

120 пг/мл и менее (в раннем репродуктивном периоде –95, в периоде расцвета – 150, в позднем репродуктивном периоде - 120 мМЕ/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 хронического сальпингоофорита, НО рецидива И назначение неконтрацептивной целью в числе комбинированные TOM 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 СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

ББ - болезни Бекса

ВЗОМТ – воспалительное заболевание органов малого таза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИМТ - индекс массы тела

мес. - месяц

ОР – овариальный резерв

ПНЯ - преждевременная недостаточность яичников

ПР – период расцвета

ПРП – поздний репродуктивный период

РА - ревматоидного артрита

РРП – ранний репродуктивный период

СА - спондилоартрита

СКВ - системная красная волчанка

СРЗ - сексуальное и репродуктивное здоровье

СО – сальпингоофорит

Ст. - степень

УЗ – ультразвукова (-ой, -ое)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧАФ - число антральных фолликулов

Э – эстрадиол

М – среднее значение

MLP – многослойный персептрон

RBF – радиальная базисная функция

 $\mathrm{SD}-\mathrm{стандартное}$  отклонение

WHO – world health organisation (англ.) – всемирная организация здравоохра-

нения

 $\chi^2$  - хи-квадрат

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Абляева, Э. Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий / Э. Ш. Абляева // Русский медицинский журнал. 2015. Том 23. N 14. C.821-824.
- 2. Абубакиров, А.Н. Гинекология. Национальное руководство / А.Н. Абубакиров, Л.В. Адамян, О.В. Азиев, Э.К. Айламазян // Под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Е. Серова, В.Е.Радзинского, И.Б. Манухина. 2017. 2-е издание, переработанное и дополненное. С. 1008.
- 3. Антонов, А. И. Снижение социальных установок на число детей в российской семье / А. И. Антонов, Т. Н. Грудина// Экономические стратегии. 2015. № 5-6. С. 2–9.
- 4. Антонов, П.Ф. Сравнительная оценка реутерографии при воспалительных заболеваниях женской репродуктивной системы и миомы матки / П.Ф.Антонов, А.В.Павлов, Ю.Л.Федоров, Л.В.Ткаченко, В.В. Гулина // Медикопсихологическая реабилитация: проблемы, тенденции, перспективы. Сборник материалов научно-практической конференции. 2019. С. 11-13.
- Артемова, О.И. Реабилитационные аспекты репродуктивного потенциала у женщин, перенесших воспалительные заболевания органов малого таза / О.И. Артемова, О.П. Виноградова, А.Ф. Штах // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. № 1 (45). С.- 34-40.
- 6. Аутлева, Ф.Р. Совершенствование диагностики остеопении и уровагинальных расстройств у женщин репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.: автореф. дис. ... канд. мед. Волгоград, 2013. 24 с.

- 7. Бахтияров, К.Р. Сохранение овариального резерва у больных с эндометриозом / К.Р. Бахтияров, Т.А. Семерюк, А.А. Чурганова // Журнал здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 5. С. 9-14.
- 8. Беглова, А.Ю. Овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа / А.Ю. Беглова, С.И. Елгина // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 3 (74). С. 27-31.
- 9. Беглова, А.Ю. Овариальный резерв у женщины с СПКЯ в зависимости от фенотипа / А.Ю. Беглова, С.И. Елгина // Многопрофильная больница: проблемы и решения. Материалы XXI Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 25-летию Центра охраны здоровья шахтеров. 2018. С. 112.
- 10. Бейк, Е.П. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста / Е.П. Бейк, О.Е.Коротченко, А.Д.Гвоздева, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина// Акушерство и гинекология. 2018. N 4. C.78-83.
- 11. Белокриницкая, Т.Е. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Т.Е. Белокриницкая, В.Ф. Лига, Н.И Фролова. Чита. 2018. № 2. 21 с.
- 12. Бирючкова, О.А. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова, А.Ф. Штах// Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017. № 1 (41). С. 57-65.
- 13. Бондаренко, В.М. Особенности микроэкосистемы при бактериальном вагинозе и возможность ее регуляции с помощью пробиотиков / В.М. Бондаренко, К.Р. Бондаренко, О.В. Рыбальченко, Л.А. Озолиня // Лечение и профилактика. 2014. № 2 (10). С. 17-27.

- 14. Бондаренко, К.Р. Особенности влагалищной микроэкосистемы в период гестации (обзор литературы) / К.Р. Бондаренко, Л.А. Озолиня, В.М. Бондаренко, В.О. Шпирко // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2014. № 4. С. 6-11.
- 15. Бугеренко, К. А. Причины снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников / К.А. Бугеренко, К.В. Ларин, Л.Н. Щербакова, А.Е. Бугеренко, Е.В. Проскурнина, О.Б.Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17. № 4. С. 25-30.
- 16. Бурова, Н.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне различных вариантов лечения / Н.А. Бурова, С.В. Сердюков, К.А.Садовская, Н.А. Жаркин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2019. Т. 6. № 1. С. 27-31.
- 17. Виноградова, О.П. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза/ О.П. Виноградова // Врач-аспирант. 2014. Т. 64. № 3.2. С. 222-226.
- Виноградова, О.П. Антианемические препараты в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / О.П. Виноградова, М.Н.Кузнецова, О.А. Бирючкова // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 49-52.
- 19. Виноградова, О.П. Папилломовирусная инфекция: современный взгляд на проблему / О.П. Виноградова, А.Ф.Штах, О.И. Артемова // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии. Материалы IX межрегиональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов "Женское здоровье" под редакцией А.Ф. Штаха. 2018. С. 11-17.
- 20. Виноградова, О.П. Сравнительный анализ и частота встречаемости серотипов папилломовирусной инфекции в Республике Мордовия у женщин с цервикальными неоплазиями / О.П. Виноградова, Н.А.Андреева, О.В. Епифанова// Лечащий врач. 2018. № 9. С. 86.

- 21. Виноградова, О.П. Хронический эндометрит как проблема женского бесплодия и невынашивания беременности. Комплексный метод решения / О.П. Виноградова, Р.С.Синюта, Д.А.Тимаков, Н.А. Андреева // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии. Материалы XIX юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ПИУВ филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 2017. С. 95-97.
- 22. ВОЗ. 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. Европейский региональный комитет ВОЗ, шесть десят шестая сессия. Копенгаген, Дания. 2016. 34 с.
- 23. Войташевский, К. В. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2015. 24 с.
- 24. Волоцкая, Н.И. Состояние овариального резерва у пациенток после хирургического лечения эндометриоза яичников / Н.И. Волоцкая, З.С. Румянцева // Молодежный инновационный вестник. 2018. Т. 7. № S1. С. 104-105.
- 25. Генич, Е.В. Состояние нейроэндокринной регуляции и овариального резерва у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями / Е.В. Генич, О.Я. Лещенко, М.А.Даренская, Л.Ф. Шолохов// Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3. № 3. С. 116-120.
- 26. Григорян, О.Р. Связь овариального резерва с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в репродуктивном периоде / О.Р. Григорян, Н.С. Красновская, Р.К. Михеев, И.С. Яровая, Е.Н. Андреева, И.И. Дедов // Терапевтический архив. 2019. № 10. С. 14-18.
- 27. Григорян, О.Р. Состояние овариального резерва у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде / О.Р. Григорян, Н.С. Красновская

- Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, И.И. Дедов // Сахарный диабет журнал. 2018. Т. 21. № 4. С. 264-270.
- 28. Григорян, О.Р. Сравнительный анализ овариального резерва у женщин с ожирением в репродуктивном периоде / О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, И.И. Дедов // Терапевтический архив. 2018. Т. 10. 30-34.
- 29. Доброхотова, Ю.Э. Возраст-ассоциированные особенности восстановления и поддержания влагалищной микробиоты при лечении инфекционных заболеваний женских половых органов / Ю.Э.Доброхотова, Л.А.Озолиня, К.Р.Бондаренко, Лапина И.А., А.С. Дворников // Гинекология. 2016. Т. 18. № 4. С. 32-38.
- 30. Доброхотова, Ю.Э. Современные аспекты лечения вагинальных инфекций в период гестации / Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Озолиня, К.Р. Бондаренко, И.А. Лапина, А.С. Дворников // Гинекология. 2016. Т. 18. № 3. С. 9-15.
- 31. Женщины и мужчины России. 2016: Стат.сб./ Ж56 Росстат. М., 2016. 208 с.
- 32. Жуковская, И.Г. Оценка Эффективности преконцепционной подготовки женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов на основе углубленного изучения состояния здоровья супружеских пар / И.Г. Жуковская, Е.А. Сандакова, М.В. Семенова // Лечение и профилактика. 2017. № 2 (22). С. 38-42.
- 33. Жуковская, И.Г. Хронический неспецифический вагинит как маркер заболеваний репродуктивной системы / И.Г. Жуковская, Е.А. Сандакова // Доктор.Ру. 2012. № 7 (75). С. 15-19.
- 34. Жуковская, С.В. (мл.). Синдром гиперстимуляции яичников средней степени тяжести у пациентки с истощением овариального резерва: клинический случай / С.В. Жуковская (мл.), С.В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018. Т. 8. № 3. С. 361-368.
- 35. Кира, Е.Ф. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной

- кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование / Е.Ф. Кира, О.Г. Пекарев, О.Г. Молчанов, Л.И. Мальцева, В.А. Аксененко, М.С. Селихова, О.И. Летяева, Н.Н. Минаев, Н.Ю. Коршакова // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 9. - С. 87-93.
- 36. Клинические рекомендации (Протоколы) «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста». Москва. 2015. 49 с.
- 37. Коршунов, Г.В. Дополнительные критерии оценки степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Г.В. Коршунов, О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова // Справочник заведующего КДЛ. 2016. № 9. С. 19-28.
- 38. Кузнецова, И.В. Менструальный цикл в позднем репродуктивном периоде: расстройства и разумная коррекция / И.В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. 2013. №2 (18). С. 32-40.
- 39. Кузьмина, Н.С. Опыт интраоперационного использования гемостатических матриц для сохранения овариального резерва у больных с эндометриомами / Н.С. Кузьмина, В.Ф. Беженарь, А.С. Калугина // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 2. С. 54-62.
- 40. Кулешова, Д.А. Особенности проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет за счет средств обязательного медицинского страхования / Д.А. Кулешова, Н.Ю. Мелехова, Густоварова Т.А., А.Н. Иванян, А.Л. Чернякова, С.Б. Крюковский // Гинекология. 2016. 05. С. 50-52.
- 41. Куликова, Д.А. Влияние биполярной коагуляции ложа кист яичников на овариальный резерв при цистэктомиях / Д.А. Куликова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. Сборник материалов. 2018. С. 220.

- 42. Курносенко, И.В. Инфекционная патология репродуктивного тракта у беременных женщин / И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина, Е.А Сандакова // Человек. Спорт. Медицина. 2017. Т. 17. № 1. С. 46-56.
- 43. Лапина, И.А. Комплексный подход к лечению бесплодия, обусловленного воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.А. Лапина, Л.А. Озолиня, Насырова Н. И., Патрушев Л. И., Доброхотова Ю. Э., Бондаренко К. Р. // Гинекология. 2016. Т. 18. № 2. С. 56-62.
- 44. Ласачко С. А. Табакокурение и нарушения репродуктивного здоровья основные факторы риска ДЗМЖ у женщин репродуктивного возраста // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016. № 2 (98). С. 48-55.
- 45. Марушкина, Р.В. Иммуно-микробиологическая характеристика цервиковагинальной микробиоты пациенток с сочетанием бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний органов малого таза / Р.В. Марушкина, Р.В. Бурова, Н.А. Жаркин // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. 2018. С. 122-124.
- 46. Марченко, Л.А. Клинико-лабораторная оценка овариального резерва с позиции репродуктолога / Л.А. Марченко, Р.и. Машаева // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 8. - С. 20-26.
- 47. Материалы http://www.rahr.ru/registr\_otchet.php1http://www.rahr.ru//d\_registr\_otchet/pdf.
- 48. Михайловская, М.В. Общегематологические показатели и уровень TLR 4 на моноцитах в раннем послеоперационном периоде как предикторы инфекционно-воспалительных осложнений после гистерэктомии / М.В. Михайловская, М.С. Селихова, Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан, А.А. Панина // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10(19). № 2-1. С. 390-391.
- 49. Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017-2022 годы. URL: http://government.ru/docs/26698/

- Озолиня, Л.А. Профилактика воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша. Возможности современных методов физиотерапии / Л.А. Озолиня, Н.Р. Овсепян // Лечение и профилактика. - 2018. - Т. 8. - № 2. - С. 48-55.
- 51. Озолиня, Л.А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Л.А. Озолиня, Н.Н. Праведников, Н.Р. Овсепян // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 2. С. 47-52.
- 52. Парамонова, Н.Б. Морфология и патогенез нарушения овариального резерва при эндометриозе и методы его сохранения / Н.Б. Парамонова, Т.А. Семерюк // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5. № 3. С. 140-147.
- 53. Подфигурна, А. Оценка овариального резерва у женщин в пременопаузальном периоде: почему, у кого и как / А. Подфигурна, К. Лукашук, А. Чыжык, М. Куницкиц, М. Мачеевска-Жеске, Г. Якэль, Б. Мечекальска // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. - № 4 (22). - С. 15-24.
- 54. Рабаданова, А.К. Гемодинамика матки и состояние овариального резерва в оценке эффективности экстракорпорального оплодотворения / А.К. Рабаданова, Р.И. Шалина, Н.А. Гугушвили // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018. № 2. С. 52-59.
- 55. Радзинский, В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. С. 944.
- 56. Радзинский, В.Е. Гинекология. Учебник. / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. 1040 с.
- 57. Радзинский, В.Е. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. М.: ГОЭТАР-Медиа. - 2019. – С. 404.

- 58. Сандакова, Е.А. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе / Е.А. Сандакова, О.А. Осипович, А.П.Годовалов, Т.И. Карпунина // Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 69-72.
- 59. Сворова, М.С. Овариальный резерв у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения / М.С. Сворова, Е.Н. Кравченко, Л.Г. Макаркина, Г.В. Кривчик, Т.В. Ковешникова, К.П. Кропмаер // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 1 (72). С. 35-38.
- 60. Селихова, М.С. Новые возможности в лечении вагинальных инфекций / М.С. Селихова, А.А. Смольянинов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. № 1 (23). С. 75-78.
- 61. Селихова, М.С. Оптимизация антибиотикопрофилактики при малых гинекологических операциях / М.С. Селихова, С.В. Вдовин, М.В. Михайловская // Антибиотики и химиотерапия. - 2015. - Т. 60. - № 11-12. - С. 39-42.
- 62. Селихова, М.С. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / М.С. Селихова, С.В. Вдовин, О.В. Ильина, П.А. Солтыс // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018. № 1 (65). С. 74-77.
- 63. Соломатина, А.А. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 4 (22). С. 45-51.
- 64. Станоевич, И.В. Дискуссионные аспекты физиологии женской репродуктивной системы: медицинская и демографическая проблемы / И.В. Станоевич // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 2. С. 73-77.
- 65. Ткаченко, Л.В. Клинико-диагностическое значение оценки уровня регуляторных аутоантител у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом / Л.В. Ткаченко, Н.И.

- Свиридова // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1-1. С. 36-39.
- 66. Ткаченко, Л.В. Ожирение и репродуктивная функция: современное состояние проблемы / Л.В. Ткаченко, М.В. Андреева, Н.И. Свиридова, Н.П. Хамад, Е.С. Власова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18. № 3. С. 106-113.
- 67. Ткаченко, Л.В. Современное состояние проблемы избыточной массы тела и ожирения у женщин / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Т.В. Складановская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 4 (64). С. 3-7.
- 68. Уткин, Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / Е.В. Уткин, Н.В. Артымук, Е.М.Зеленина, И.В. Ходарева, В.И. Черняева // Клинический протокол. Кемерово. 2016. С. 20.
- 69. Филиппова, Е.С. Влияние хирургического лечения эндометриоидных кист яичников на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко, Л.В. Адамян, В.О. Дементьева // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 4. С. 71-80.
- 70. Юрасов, И. В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики / И. В. Юрасов, Т. Ю. Пестрикова // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №1. С. 130-133.
- 71. Яковлева, Э.Б. Особенности овариального резерва у девочек-подростков на фоне периода интенсивного роста со вторичной аменореей / Э.Б. Яковлева, И.В. Бабенко-Сорокопуд, Л.В. Желтоноженко, В.В. Вустенко, С.Г. Демишева // Медико-социальные проблемы семьи. 2018. Т. 23. № 1. С. 35-40.
- 72. Ahmed, SB. Fertility, Contraception, and Novel Reproductive Technologies in Chronic Kidney Disease / S.B. Ahmed, W.S. Vitek, J.L. Holley // Semin Nephrol. 2017. Vol. 37 (4). P. 327-336. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.004.
- 73. Abed, A.F. Comparing the Diagnostic Accuracy of Anti-Müllerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone in Detecting Premature Ovarian Failure in

- Iraqi Women by ROC Analysis / A. F. Abed, E. Maroof, R. Al-Nakkash // UMA Rep Biochem Mol Biol. 2019. Vol. 8 (2). P. 126-131.
- 74. Baber, R. J. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. / R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton и рабочая группа IMS // Climacteric. 2016. http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
- 75. Ben-Meir, A. Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging / A. Ben-Meir, E. Burstein, A. Borrego-Alvarez, et al. // Aging Cell. 2015 Oct. Vol. 14(5). P. 887-95. doi: 10.1111/acel.12368.
- 76. Birch Petersen, K. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan / K. Birch Petersen, H.W. Hvidman, J.L. Forman, et al. // Hum Reproduction. 2015. Vol. 30 (10). P. 2364-75. doi: 10.1093/humrep/dev197.
- 77. Bouquier, J. A self-assessed questionnaire can help in the diagnosis of pelvic inflammatory disease / J. Bouquier, C. Huchon, P. Panel, et al. / Sex Transm Disease 2014. Vol. 41(9). P. 525-31. doi: 10.1097/OLQ.000000000000169.
- 78. Brunham, R. C. Pelvic Inflammatory Disease / R. C. Brunham, S.L. Gottlieb, J. N Paavonen // Engl J Med. 2015. Vol. 372 (21). P. 2039-48. DOI: 10.1056/NEJMra1411426.
- 79.Bugg, CW. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis And Treatment In The Emergency Department / C.W. Bugg, T. Taira // Review. Emerg Med Pract. 2016 Dec. Vol. 18 (12). P. 1-24.
- 80. Cao, Y. The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve / Y. Cao, X. Qu, Z. Ming, et al. // Int J Clin Exp Pathol. 2018. Vol. 11 (7). P. 3375-3382.
- 81. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm Rep. 2015. Vol. 64 (RR-03). P. 1–137.
- 82. Crum-Cianflone, NF. Pelvic Inflammatory Disease / N.F. Crum-Cianflone // N Engl J Med. 2015. Vol. 373 (7). P. 373

- 83. Cui, L. Chronic Pelvic Inflammation Diminished Ovarian Reserve as Indicated by Serum Anti Mülerrian Hormone / L. Cui, Y. Sheng, M. Sun, et al. // PLoS ONE. 2016. Vol. 11(6). P. e0156130. doi:10.1371/journal.pone.0156130.
- 84. Daniels, K. Urban and Rural Variation in Fertility-related Behavior Among U.S. Women 2011-2015 / K. Daniels, G.M. Martinez, C.N. Nugent // NCHS Data Brief. 2017. Vol. 297- P. 1-8
- 85. Das, B.B. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment / B.B. Das, J. Ronda, M. Trent // Infect Drug Resist. 2016. Vol. 9. P. 191-197. doi: 10.2147/IDR.S91260.
- 86. Dhasmana, D. The effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: a systematic review / D. Dhasmana, E. Hathorn, R. McGrath, et al. // Syst Rev. 2014. Vol. 3. P. 79. doi: 10.1186/2046-4053-3-79.
- 87. Ercan, C.M. Ovarian reserve testing before and after laparoscopic tubal bipolar electrodesiccation and transection / C.M. Ercan, M. Sakinci, H. Coksuer, et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013. Vol. 166 (1). 56-60. P. –. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.013.
- 88. Ferraretti, A.P. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles / A.P. Ferraretti, K. Nygren, A. N. Andersen, et al. // Human Reproduction Open. 2017. Vol. 2017 (2). P. -1–10. doi:10.1093/hropen/hox012.
- 89. Freeman, E.W. Methods in a longitudinal cohort study of late reproductive age women: the Penn Ovarian Aging Study (POAS) / E.W. Freeman, M.D. Sammel // Women's Midlife Health. 2016. Vol. 2. P. 1-11. DOI 10.1186/s40695-016-0014-2
- 90. Fu, XY. Effects of chronic unpredictable mild stress on ovarian reserve in female rats: Feasibility analysis of a rat model of premature ovarian failure / X.Y. Fu, H.H. Chen, N. Zhang, et al. // Mol Med Rep. 2018. Vol. 18 (1). P. 532-540. doi: 10.3892/mmr.2018.8989.

- 91. Furat Rencber, S. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study / S. Furat Rencber, S. Kurnaz Ozbek, C. Eraldemir, et al. // Journal of Ovarian Research. 2018. Vol. 11(1). P. 55. doi: 10.1186/s13048-018-0427-7.
- 92. Garg, N. Oogonial stem cells as a model to study age-associated infertility in women. / N. Garg, D.A. Sinclair // Reprod Fertil Dev. 2015 Jul. Vol. 27 (6). P. 969-74. doi: 10.1071/RD14461. Review.
- 93. Gargus, E. Management of Primary Ovarian Insufficiency Symptoms in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. / E. Gargus, R. Deans, A. Anazodo, et al. // J Natl Compr Canc Netw. 2018. Vol. 16 (9). P. 1137-1149. doi: 10.6004/jnccn.2018.7023.
- 94. Goswami, M. Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF? / M. Goswami, D. Nikolaou // J Hum Reprod. Sci. 2017. Vol. 10. P. 24-30.
- 95. Greenwood, E.A. Antimüllerian hormone levels and antral follicle counts are not reduced compared with community controls in patients with rigorously defined unexplained infertility / E.A. Greenwood, M.I. Cedars, N. Santoro, et al. // Fertil Steril. 2017. Vol. 108 (6). P. 1070-1077. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.015.
- 96. Greydanus, DE. Pelvic inflammatory disease in the adolescent: a poignant, perplexing, potentially preventable problem for patients and physicians / D.E. Greydanus, C. Dodich // Curr Opin Pediatr. 2015. Vol. 27 (1). P. 92-9. doi: 10.1097/MOP.000000000000183. Review.
- 97. Harlow, S.D. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hal, et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97 (4). P. 1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- 98. Henes, M. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels / M. Henes, J.

- Froeschlin, F.A. Taran, et al. // Rheumatology (Oxford). 2015. Vol. 54 (9). P. 1709-12. doi: 10.1093/rheumatology/kev124.
- 99. Ho, TC. Increased plasma soluble CD40 ligand concentration in pelvic inflammatory disease / Ho T.C., Yang S.F., Wang P.H., et al. // Clin Chim Acta. 2015. Vol. 438. P. 236-40. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.030.
- 100. Hvidman, HW. Infertile women below the age of 40 have similar anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility / H.W. Hvidman, J.G. Bentzen, L.L. Thuesen, et al. // Hum Reprod. 2016. Vol. 31 (5). P. 1034-45. doi: 10.1093/hum-rep/dew032.
- 101. Jankowska, K. Premature ovarian failure / K. Jankowska // Menopausal Review. 2017. Vol. 2 (2). P. 51-56. DOI10.5114/pm.2017.68592
- 102. Jukic, AMZ. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) and biomarkers of ovarian reserve / A.M.Z. Jukic, D.D. Baird, A.J. Wilcox, et al. // Menopause. 2018. Vol. 25 (7). P. 811-816. doi: 10.1097/GME.000000000001075.
- 103. Kiraly, O. Inflammation-induced cell proliferation potentiates DNA damage-induced mutations in vivo / O. Kiraly, G. Gong, W. Olipitz, et al. // PLoS Genet.
  2015. Vol. 11 (2). P. e1004901. doi: 10.1371/journal.pgen.1004901 PMID: 25647331
- 104. Korzeniewski, K. Travel-related sexually transmitted infections / K. Korzeniewski, D. Juszczak // Int Marit Health. 2015. Vol. 66 (4). P. 238–46.
- 105. Kreisel, K. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age United States, 2013–2014 / K. Kreisel, E. Torrone, K. Bernstein, et al. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017. Vol. 66. P. 80–83. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6603a3.
- 106. Landersoe, SK. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives / S.K. Landersoe, K. Birch Petersen, A.L. Sørensen, et al. // Reprod Biomed Online. 2019. Pii. S1472-6483(19)30755-2. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.10.004.

- 107. Landersoe, SK. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives / S.K. Landersoe, J.L. Forman, K. Birch Petersen, et al. // Eur J Contracept Reprod Health Care 2020. Vol. 25 (1) P. 65-71. doi: 10.1080/13625187.2019.1702158.
- 108. Landersoe, SK. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives / S.K. Landersoe, J.L. Forman, K. Birch Petersen, et al. // Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020. Vol. 25 (1). P. 65-71. doi: 10.1080/13625187.2019.1702158.
- 109. Li, H.W. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis / H.W. Li, V.C. Lee, E.Y. Lau, et al. // PLoS One. 2013. Vol. 8 (4). P. e61095. doi: 10.1371/journal.pone.0061095.
- 110. Li, J. A Slower Age-Related Decline in Treatment Outcomes After the First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization in Women With Polycystic Ovary Syndrome / J. Li, X. Liu, L. Hu, et al. // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 834. doi: 10.3389/fendo.2019.00834.
- 111. Lin, P.Y. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone as a biomarker of early ovarian aging in young women undergoing IVF/ICSI cycle / Lin P.Y., Huang F.J., Kung F.T., et al. // Int J Clin Exp Pathol. 2014. Vol. 7 (9). P. 6245-53. eCollection 2014.
- 112. Liu, CM. Advances in the study of ovarian dysfunction with aging / C.M. Liu, L.J. Ding, J.Y. Li, et al. // Yi Chuan. 2019. Vol. 41 (9). P. 816-826. doi: 10.16288/j.yczz.19-134. Review. Chinese.
- 113. Liu, K. Reproductive endocrinology and infertility committee. Advanced reproductive age and fertility. / K. Liu, A. Case // J Obstet Gynaecol Can. 2011.
  Vol. 33 (11). P. 1165-1175. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35087-3.
- 114. Liu, XJ. Targeting oocyte maturation to improve fertility in older women / XJ. Liu // Cell Tissue Res. 2016 Jan. Vol. 363 (1). P. 57-68. doi: 10.1007/s00441-015-2264-y.

- 116. Lundsberg, L.S. Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-age United States women / L.S. Lundsberg, L. Pal, A.M. Gariepy, et al. // Fertil Steril. 2014. Vol. 101. P. 767–74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.006.
- 117. Mahmoud, YI. Chronic cholestasis is associated with hypogonadism and premature ovarian failure in adult rats (cholestasis causes ovarian hypogonadism)
  / YI. Mahmoud // Ultrastruct Pathol. 2018. Vol. 42 (1). P. 23-31. doi: 10.1080/01913123.2017.1415401.
- 118. Martins, NFE. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus / N.F.E. Martins, M.I. Seixas, J.P. Pereira, et al. // Clin Rheumatol.
  2017. Vol. 36 (12). P- 2853-2854. doi: 10.1007/s10067-017-3797-0.
- 119. Meczekalski, B. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment / B. Meczekalski, A. Czyzyk, M. Kunicki, et al. // J Endocrinol Invest. 2016. Vol. 39 (11). P. 1259-1265.
- 120. Mitchell, C. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment / C. Mitchell, M. Prabhu // Infect Dis Clin North Am. 2013 Dec. Vol. 27 (4). P. 793-809. doi: 10.1016/j.idc.2013.08.004.
- 121. Nikolaou, D. How old are your eggs? / D. Nikolaou // Curr Opin Obstet Gynecol. 2008. Vol. 10. P. 30-34.
- 122. Nteeba, J. Diet-induced obesity alters immune cell infiltration and expression of inflammatory cytokine genes in mouse ovarian and peri-ovarian adipose depot tissues / J. Nteeba, L.C. Ortinau, J.W. Perfield, et al. // Mol Reprod Dev. 2013. Vol. 80 (11). P. 948–58. doi: 10.1002/mrd.22231.

- 123. Price, J.C. Granulosa cells from emerged antral follicles of the bovine ovary initiate inflammation in response to bacterial pathogen-associated molecular patterns via Toll-like receptor pathways / J.C. Price, I.M. Sheldon // Biol Reprod. 2013. Vol. 89 (5). P 119. doi: 10.1095/biolreprod.113.110965.
- 124. Roos, W.P. DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis / W.P. Roos, B. Kaina // Cancer Lett. 2013. Vol. 332 (2). P. 237–48. doi: 10.1016/j.canlet.2012. 01.007.
- 125. Ross, J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. Ross, S. Guaschino, M. Cusini, et al. // Int J STD AIDS. 2018. 29 (2). P. 108-114. doi: 10.1177/0956462417744099.
- 126. Ross, J. 2018 United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease / J. Ross, M. Cole, C. Evans, et al. // British Association for Sexual Health and HIV. 2018. 26 p.
- 127. Ross, J. Clinical Evidence / J. Ross // Pelvic inflammatory disease. 2013. Vol. 12. P. 1606.
- 128. Ross, J.D. Why is the incidence of pelvic inflammatory disease falling? / J.D. Ross, G. Hughes // BMJ. 2014. P. 348: g1538. doi: 10.1136/bmj.g1538.
- Samreen Khan. A Community Based Study on Pelvic Inflammatory Disease in Postmenopausal Females: Microbiological Spectrum and Socio-Demographic Correlates / Khan Samreen, M. Athar Ansari, Shaista M. Vasenwala, et al. // J Clin Diagn Res. 2017. Vol. 11 (3). P. LC05-LC10. doi: 10.7860/JCDR/2017/24559.9433
- Schindlbeck, C. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures / C. Schindlbeck, D. Dziura, I. Mylonas // Arch Gynecol Obstet. 2014. Vol. 289 (6). P. 1263-9. doi: 10.1007/s00404-014-3150-7.
- 131. Schleedoorn, M. TurnerFertility trial: PROTOCOL for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner syndrome / Schleedoorn M., van der Velden

- J., Braat D., et al. // BMJ Open. 2019. Vol. 9 (12). P. e030855. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030855.
- 132. Sexually Transmitted Infections Education Foundation. Published by: The New Zealand Sexual Health Society. 2017. P. 34. URL: http://www.nzshs.org/docman/guidelines/best-practice-guidelines/231-sexually-transmitted-infections-summary-of-guidelines-2017/file.
- 133. Sharma, H. Microbiota and pelvic inflammatory disease / H. Sharma, R. Tal, N.A. Clark, et al. // Semin Reprod Med. 2014. Vol. 32(1). P. 43-9. doi: 10.1055/s-0033-1361822.
- 134. Simmons, S. Understanding pelvic inflammatory disease / S. Simmons // Nursing. 2015. Vol. 45(2). P. 65-66. doi: 10.1097/01.NURSE.0000458943.04114.6e.
- 135. Sørensen, N. O. Fertility awareness and attitudes towards parenthood among Danish university college students Reproductive Health // N. O. Sørensen, S. Marcussen, M. G. Backhausen, et al. // Reproductive Health. 2016. Vol. 13 (1). P. 141. DOI: 10.1186/s12978-016-0258-1
- 136. Steiner, AZ. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age / AZ. Steiner, D. Pritchard, F.Z. Stanczyk, et al. // JAMA. 2017. Vol. 318 (14). P. 1367-1376. doi: 10.1001/jama.2017.14588.
- 137. Szydłowska, I. Assessment of ovarian reserve as an indicator of fertility and health consequences in patients with chronic kidney disease stages 3-4 / I. Szydłowska, A. Marciniak, A. Brodowska, et al. // Gynecol Endocrinol. 2018. Vol. 34 (11). P. 944-948. doi: 10.1080/09513590.2018.1473364.
- 138. Tal, R. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis / R. Tal, O. Tal, B.J. Seifer, et al. // Fertil Steril. 2015. Vol. 103 (1). P. 119-30. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.041.

- 139. Tal, R. Ovarian reserve testing: a user's guide. / R. Tal, DB.Seifer // Am J Obstet Gynecol. 2017. Vol. 217(2). P. 129-140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027.
- 140. Tomioka, R.B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients
  / R.B. Tomioka, G.R.V. Ferreira, N.E. Aikawa, et al. // Clin Rheumatol. 2018.
   Vol. 37(10). P. 2869-2873. doi: 10.1007/s10067-018-4208-x.
- 141. Tuğrul Ayanoğlu, B. Diminished ovarian reserve in patients with psoriasis / Tuğrul Ayanoğlu B., Özdemir E.D., Türkoğlu O., et al. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 57 (2). P. 227-230. doi: 10.1016/j.tjog.2018.02.010.
- 142. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Contraceptive Use 2017 (POP/DB/CP/Rev2017). URL: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/contraception/wcu2017/UNPD\_WCU2017\_Methodology.pdf
- 143. Urzúa, U. The Ovarian Transcriptome of Reproductively Aged Multiparous Mice: Candidate Genes for Ovarian Cancer Protection / U. Urzúa, C. Chacón, M. Norambuena, et al. // Biomolecules. 2020. Vol 10 (1). P. E113. doi: 10.3390/biom10010113.
- 144. US Census Bureau. 2012 Statistical Abstract // Washington, DC: US Census Bureau. 2012. URL: https://www2.census.gov/library/publications/2011/compendia/statab/131ed/2012-statab.pdf.
- 145. Vidal, J.D. The Impact of Age on the Female Reproductive System / J.D. Vidal // Toxicol Pathol. 2017 Jan. Vol. 45(1). P. 206-215. doi: 10.1177/0192623316673754.
- 146. Volkova, N. Mesenchymal Stem Cells in Restoration of Fertility at Experimental Pelvic Inflammatory Disease / N. Volkova, M. Yukhta, A. Goltsev // Hindawi Stem Cells International Volume 2017. Article ID 2014132. P. 9. URL: https://doi.org/10.1155/2017/2014132.
- 147. Wen-Yen, Chiou. Pelvic inflammatory disease increases the risk of a second primary malignancy in patients with cervical cancer treated by surgery alone /

- Chiou Wen-Yen, Chien-An Chen, Moon-Sing Lee, et al. // Medicine (Baltimore)7 2016. Vol. 95 (47). P. e5409. doi: 10.1097/MD.000000000005409
- 148. WHO. Fact sheets on sustainable development goals: health targets. Sexual and Reproductive Health (SDG targets 3.7 and 5.6) Copenhagen, Denmark. 2017. 8 p.
- 149. WHO. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division.

  URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/194254/1/9789241565141 eng.pdf?ua=1.
- 150. William, L. Risser. Current perspectives in the USA on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease in adolescents / William L. Risser, Jan M. Risser, Amanda L. Risser. // Adolesc Health Med Ther. 2017. Vol. 8. P. 87–94. doi: 10.2147/AHMT.S115535
- 151. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. P. 106.
- 152. Xholli, A. Seasonal trend of acute pelvic inflammatory disease/ A. Xholli, M. Cannoletta, A. Cagnacci // Arch Gynecol Obstet. 2014. Vol. 289 (5). P. 1017-22. doi: 10.1007/s00404-013-3094-3.
- 153. Yang, S.F. New markers in pelvic inflammatory disease. / S.F. Yang, T.F. Wu, H.T. Tsai, et al. // Clin Chim Acta. 2014. Vol. 431. P. 118-24. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.004.
- 154. Younis, JS. The "vanishing follicle" in women with low number of developing follicles during assisted reproduction / J.S. Younis, S. Yakovi, I. Izhaki, et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018. Vol. 220. P. 6-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.11.001.
- 155. Zhao, WH / Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in North China / W.H. Zhao, M. Hao // Gynecol Obstet Invest. 2014. Vol. 77 (3). P. 169-75. doi: 10.1159/000358393.

156. Zou, W. Gas chromatography-mass spectrometric method-based urine metabolomic profile of rats with pelvic inflammatory disease / W. Zouet, X. Wen, X. Sheng, et al. // Exp Ther Med. - 2016. – Vol. 11(5). - P. 1653–1660. doi: 10.3892/etm.2016.3142.