

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЕМУРА АЛИНА АНДРЕЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ
И ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.В. Спиридонова

Самара, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ЭТИОЛОГИИ, ТЕОРИЯХ РАЗВИТИЯ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Частота встречаемости опухолей яичников.....	14
1.2 Факторы риска и теории развития опухолей.....	16
1.3 Морфология опухолей яичников.....	18
1.4 Скрининг и диагностика опухолей яичников.....	21
1.5 Наследственность.....	25
1.6 Хирургическое лечение опухолей яичников.....	27
1.7 Частота рецидивов, выживаемость, применение комплексного лечения опухолей яичников.....	31
Глава 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов.....	35
Глава 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
3.1 Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	40
3.1.1 Оценка жалоб пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	40
3.1.2 Характер менструальной функции и паритет у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	42
3.1.3 Характер менструальной функции и паритет у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Перенесенные гинекологические,	

онкологические заболевания, операции и наследственность по онкологическим заболеваниям у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	44
3.1.4 Сопутствующая экстрагенитальная патология у пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников репродуктивного возраста.....	49
3.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	50
3.2.1 Характеристика состояния периферической крови у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	50
3.2.2 Характеристика энергопластических процессов у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	52
3.2.3 Характеристика показателей онкомаркера СА-125 у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников и наличия мутации BRCA-генов.....	54
3.2.4 Ультразвуковые характеристики образований яичников у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	56
3.3 Морфологический характер опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.....	61
3.4 Проведенное хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста.....	63
Глава 4 МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА В ЯИЧНИКАХ.....	66
4.1 Формирование статистической гипотезы.....	66

4.2	Этап I. Оценка риска наличия пограничных или злокачественных опухолей по сравнению с доброкачественными опухолями яичников у женщин репродуктивного возраста	68
4.3	Анализ ROC-кривых разных логит-моделей ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках	83
4.4	Этап II. Оценка риска возникновения злокачественных опухолей по сравнению с пограничными опухолями яичников у женщин репродуктивного возраста.....	85
	Глава 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
	ВЫВОДЫ.....	100
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	103
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Одной из самых актуальных проблем современной гинекологии является своевременная диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников, особенно у женщин репродуктивного возраста [21; 2]. Учитывая бессимптомное течение заболевания на начальных этапах, отсутствие полноценных диагностических алгоритмов [22], часто патология выявляется не на ранних стадиях и лечение проводится с помощью органосохраняющих операций, что составляет не только медицинскую проблему, но и проблему социального значения [57]. На данный момент в работах современных авторов активно ведется разработка наиболее оптимальных методов предотвращения и снижения причин нарушения репродуктивного здоровья женщин в структуре гинекологической заболеваемости [43; 7].

Принимая во внимание широкий диапазон морфологических проявлений опухолей яичников и нередко неблагоприятный исход данной патологии, актуальным остается вопрос верификации диагноза, необходимости прогнозирования динамики течения заболевания и риска возможных осложнений. На данный момент в работах современных авторов ведется разработка всевозможных алгоритмов ранней диагностики предраковых и онкологических заболеваний, в том числе алгоритмов ранней диагностики и алгоритмов оценки прогноза неопластического процесса в образовании яичников [50; 6; 96]. Однако большинство разработок не выделяют отдельно группу женщин репродуктивного возраста [15; 96].

Современные модели ранней диагностики рака яичников основаны на сочетании ультразвукового трансвагинального сканирования и исследования онкомаркера СА-125 [146]. В работах некоторых авторов доказано, что повышение уровня титра СА-125 может наблюдаться при эпителиальных опухолях негинекологической локализации, различных воспалительных

заболеваниях органов брюшной полости, циррозе печени, беременности и эндометриозе и т. д. [40; 41]; также доказано, что нормальные уровни титра СА-125, как правило, выше у пременопаузальных женщин, увеличивая тем самым вероятность ложноположительных результатов [105].

В 2012 году S. Campbell [91], в 2013 году J. Kaijser с соавторами [121] опубликовали результаты исследования, полученного международной группой исследователей, в которой были предложены две модели для определения доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, включающие более 40 клинических и ультразвуковых переменных. Результатом данной работы явился вывод о том, что распознавание типичной ультразвуковой картины опытным врачом – лучший способ охарактеризовать патологию яичников, а СА-125 не улучшает диагностическую точность в предсказании злокачественности процесса [104; 166]. Несмотря на то что в последние годы достигнуты определенные успехи в ранней диагностике неопластического процесса в яичниках, в отечественной литературе данная проблема освещена недостаточно, особенно в аспекте пациенток репродуктивного возраста.

Степень разработанности темы исследования. Анализ научной литературы показал, что имеется достаточное количество зарубежных и отечественных исследований, посвященных проблематике ранней диагностики онкологического опухолевого процесса в яичниках. Современные модели ранней диагностики рака яичников основаны на сочетании ультразвукового трансвагинального сканирования и исследовании онкомаркера СА-125 [146]. Итогами исследования The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) длительностью 10 лет (1999–2009) стали создание правил и разработка моделей для характеристики новообразований яичников, основанных на показателях титра СА-125 и ультразвуковых критериях. Однако в работах некоторых авторов доказано, что повышение уровня титра СА-125 может иметь место и при процессах иной локализации, повышению титров могут способствовать воспалительные заболевания органов брюшной полости, беременность и т. д. [40], также доказано, что нормальные уровни титра СА-125, как правило, выше

у пременопаузальных женщин, увеличивая тем самым вероятность ложноположительных результатов [105].

S. Campbell [91], в 2013 году J. Kaijser с соавторами [121] были представлены итоги исследования, проведенного большой группой ученых. Результатом исследования две модели, позволяющие определить доброкачественные и злокачественные опухоли яичников. Разработанные авторами модели включали более сорока клинических и ультразвуковых переменных. Полученные результаты свидетельствовали, ультразвуковое исследование, проведенное высококвалифицированным специалистом, остается одной из простых и достоверных диагностических методик, позволяющей охарактеризовать патологию яичников. Определение маркера СА-125 не оказывает влияния на диагностическую точность в прогнозировании злокачественных новообразований [104; 166]. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты определенные успехи в ранней диагностике неопластического процесса в яичниках, в отечественной литературе данная проблема освещена недостаточно, особенно в аспекте пациенток репродуктивного возраста.

Цель исследования – улучшение результатов лечения опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста за счет разработки критериев дифференциальной диагностики на основе клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных прогностических факторов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ факторов риска развития опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста.

2. Уточнить роль сывороточного маркера СА-125, клеточного состава крови и показателей метаболизма в распознавании доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников в программе комплексной диагностики.

3. Установить дифференциально-диагностические ультразвуковые критерии и определить их значимость для распознавания характера овариального образования у пациенток репродуктивного возраста.

4. Оценить особенности морфологического строения опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста.

5. Разработать наиболее оптимальные и эффективные алгоритмы ранней дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста.

6. Выявить частоту использования органосохраняющего хирургического лечения больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников в репродуктивном возрасте и оценить частоту рецидивов спустя 5 лет после оперативного лечения.

Научная новизна исследования. Проведен сравнительный анализ эффективности лабораторных и инструментальных методов исследования в дифференциальной диагностике новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста на дооперационном этапе. Уточнена роль сывороточного маркера опухолей яичников, определена значимость дифференциально-диагностических ультразвуковых критериев в распознавании доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразований яичников в репродуктивном возрасте.

Выявлены особенности морфологического строения новообразований яичников в репродуктивном возрасте.

Впервые разработан оптимальный и эффективный способ ранней дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста (патент на изобретение № 2713795 от 07 февраля 2020 года).

Впервые разработана компьютерная программа расчета степени риска наличия у пациентки пограничной или злокачественной опухоли яичников в репродуктивном возрасте (№ 2019616789 от 29 мая 2019 года).

Теоретическая и практическая значимость работы. Ожидаемые результаты проведенной работы способствуют целенаправленному использованию в повседневной клинической практике оптимальных схем комплексного обследования женщин молодого возраста.

Разработанная оригинальная компьютерная программа для ЭВМ «Программа прогнозирования возможности озлокачествления образований яичников у женщин репродуктивного возраста» (№ регистрации 2019616789 от 29 мая 2019 года) адаптирована для практического применения в общей лечебной сети и может быть использована как для индивидуального прогнозирования заболевания, так и для формирования групп риска на первом этапе популяционного скрининга населения.

Разработанный способ ранней дифференциальной диагностики опухолей яичников у пациенток репродуктивного возраста (патент на изобретение № 2713795 от 07 февраля 2020 года) может быть использован для повышения эффективности обследования и раннего выявления неопластического процесса в яичниках, а также в качестве системы помощи в принятии решения по выбору объема хирургического лечения.

Результаты научных исследований определили роль и место органосохранных операций в хирургическом лечении опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин молодого возраста.

Методология и методы диссертационного исследования. Теоретической основой данной работы являются научные труды отечественных и зарубежных исследователей, посвященные разработке наиболее значимых предрасполагающих факторов риска развития неопластического процесса в яичниках, а также аспектам оптимизации дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста. Изучение и обобщение литературных данных, оценка актуальности и степени разработанности темы диссертационной работы позволили сформулировать цель и задачи исследования, в соответствии с которыми был разработан план реализации всех этапов диссертационной работы; были выбраны объект и комплекс современных методов исследования. Методологической основой работы при планировании ее дизайна выступили принципы доказательной медицины.

В ходе работы и анализа данных использовались общенаучные методы (анализ и синтез, дедукция, наблюдение, сравнение, формализация) и специальные методы (физикальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования). Математическая обработка результатов проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Увеличивают вероятность пограничного и злокачественного процесса в яичниках в репродуктивном возрасте наличие солидного и кистозно-солидного строения опухоли, наличие разрастаний по внутренней поверхности капсулы, наличие кровотока в образовании. Дифференциальная диагностика между пограничным и злокачественным процессом в яичниках на основании эхографического исследования затруднена.

2. Определены доплерометрические показатели, обладающие наибольшей прогностической значимостью в определении вероятности озлокачествления опухоли в репродуктивном возрасте: скорость кровотока свыше 1,85 см/сек и индекс резистентности более 1,0.

3. В предварительно сформированной группе риска, по данным ультразвукового исследования, первичное бесплодие и наличие значимого количества свободной жидкости в малом тазу увеличивают риск злокачественного процесса.

4. Среди женщин репродуктивного возраста по морфологической структуре лидируют эпителиальные (серозные, эндометриоидные и муцинозные) и герминогенноклеточные опухоли.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов проведенного исследования подтверждена достаточным объемом выборки (168 пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет), прооперированных на базе отделения онкогинекологии по поводу опухолей и опухолевидных образований яичников в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2015 год), использованием современных

инструментальных методов обследования и адекватных методов статистического анализа.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции «Новые технологии в онкологии» (Самара, 2017); на XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2017» (Москва, 2017); четвертом Поволжском научно-образовательном форуме по вопросам женского, мужского и детского здоровья «Мы и наши дети» (Самара, 2017); VII Международной научно-практической конференции (Москва, 2018); всероссийской научно-практической конференции – аспирантских чтений – 2018 «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» (Самара, 2018); XII Научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019); всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации», посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета (Самара, 2019); 72-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2020).

18 июня 2020 г. (протокол № 20) прошла первичная апробация кандидатской диссертации на совместном научном заседании кафедр акушерства и гинекологии института профессионального образования, акушерства и гинекологии № 1, акушерства и гинекологии № 2 с присутствием членов диссертационного совета Д 208.085.04 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автором составлены план и дизайн исследования, проведен анализ источников литературы по изучаемой проблеме, проанализированы данные 168 амбулаторных и стационарных историй болезней пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (данные клинико-anamnestического обследования, инструментальных и лабораторных

методов исследования, послеоперационного морфологического материала), а так же обобщены результаты исследования.

Внедрение результатов в практику. Полученные результаты исследования и основные рекомендации используются в практической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ СО «Красноярская ЦРБ», а так же внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором составлены план и дизайн исследования, проведен анализ источников литературы по изучаемой проблеме, проведено комплексное обследование 168 пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Лично автором проведена обработка данных клинико-anamnestического обследования пациенток, обработка инструментальных методов исследования и данных послеоперационного морфологического материала. Под руководством соответствующих специалистов автор принимала участие в интерпретации данных клинико-anamnestического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Автору принадлежит ведущая роль в сборе информации по теме диссертации, анализе, статистической обработке и обобщении результатов исследования.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Работа проводилась в рамках комплексной научной темы кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Диссертационная работа выполнена согласно плану комплексной НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации 01201053583).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России, и 1 – SCOPUS. Получен патент на изобретение (№ 2713795 от 07.02.2020) и разработана 1 программа для ЭВМ (№ 2019616789 от 29.05.2019).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 25 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, результатов исследования и их обсуждения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 84 источника отечественной и 86 источников зарубежной литературы.

Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ЭТИОЛОГИИ, ТЕОРИЯХ РАЗВИТИЯ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Частота встречаемости опухолей яичников

Распространенность опухолей в популяции – один из самых актуальных вопросов современной медицины. По данным научных литературных обзоров, большинство опухолей придатков матки являются доброкачественными, в среднем до 75–80 % от всех истинных опухолей, на них приходится до 20–25 % [64].

Одним из актуальных вопросов современной гинекологии является возраст развития опухолевого процесса в яичниках. Возрастная категория пациенток с серозными пограничными опухолями в среднем на 7 лет моложе, чем с серозными карциномами, и средний возраст больных с пролиферирующими муцинозными опухолями составляет 48 лет, что на 4 года меньше, чем при муцинозных карциномах [54]. По данным ряда зарубежных авторов [165; 156; 158], на момент установления диагноза средний возраст пациенток составляет 40 лет. Тем не менее более чем в одной трети случаев наблюдений пограничные опухоли яичников выявляют в более раннем возрасте – это интервал от 15 до 29 лет. По последним данным, больные с пограничными опухолями яичников в целом на 10 лет моложе пациенток, страдающих раком яичников (45 и 55 лет), что является немаловажным фактором для улучшения диагностики опухолей данной локализации [19].

Данные о распространенности рака яичников собираются в реестрах злокачественных опухолей. Так, в Соединенных Штатах в 1992 году был принят закон об общенациональном надзоре за раком, результатом которого было создание Национальной программы онкологических реестров (НПК) – рабочая

группа по статистике US Cancer, 2010. Данная программа включает в себя несколько других стран, в том числе Канаду, Сингапур, Данию, Финляндию, Исландию, Норвегию и Швецию, где также имеются общенациональные системы регистрации [163]. Большинство показателей заболеваемости скорректированы по возрасту или стандартизированы, чтобы обеспечить сопоставление между группами населения с различными возрастными структурами. Для стандартизации доступны несколько возрастных распределений, часто сообщаются возрастные показатели по определенным возрастным подгруппам.

В 2008 году было зарегистрировано 224 747 новых случаев рака яичников во всем мире, при этом в более развитых регионах диагностировано 99 521 заболевание, а 125 226 обнаружено в менее развитых регионах [103]. Рак яичников был седьмым по распространенности диагнозом рака среди женщин в мире в целом и пятым наиболее распространенным диагнозом рака среди женщин в более развитых регионах [103]. Показатели заболеваемости для отдельных регионов, континентов и стран варьируются от 3,8 в регионах Южной и Западной Африки до 11,8 в регионе Северной Европы. В США заболеваемость раком яичников уменьшается с 1998 года со значительным снижением на 2,3 % в год с 2003 по 2007 год [108–111; 124]. Причины этого снижения неясны, но, скорее всего, не являются артефактами из-за давних высококачественных данных, доступных для Соединенных Штатов. В японском анализе, основанном на данных нескольких региональных реестров рака, сообщалось о 1,5-кратном увеличении показателей рака яичников с 1975 по 1993 год [160]. Китайский реестр рака Шанхая также сообщил об увеличении заболеваемости раком яичников с 1979 по 1989 год [119]. Согласно российским данным, ежегодно рак яичников регистрируется более чем у 11 тысяч женщин (показатель 10 на 100 тысяч). В структуре общей онкологической заболеваемости данная нозология находится на седьмом месте и составляет 5 %. А вот среди опухолей репродуктивной системы рак яичников уступает только раку тела матки и шейки матки, занимая третье ранговое место. За последние 10 лет в России произошел рост заболеваемости на 8,5 % [42].

Следует отметить, что заболеваемость раком растет в странах с низким и средним уровнем ресурсов [164]. Это увеличение может быть связано с ростом продолжительности жизни из-за успехов в лечении в этих странах, а также с принятием западных моделей диеты, физической активности и употребления табака [163]. Тем не менее на долю злокачественных опухолей яичников в молодом возрасте приходится менее пяти процентов (4,8 %) от общего числа выявляемых новообразований придатков матки [35]. Данные аналитических обзоров Ассоциации онкологов России свидетельствуют, что неэпителиальные опухоли яичников, как правило, достаточно часто регистрируются среди пациенток молодого возраста.

В Самарской области число зарегистрированных злокачественных новообразований яичников в 2017, 2018 и 2019 годах остается практически на прежнем уровне, а именно: 391 пациентка в 2019 году, 349 пациенток в 2018 году и 351 пациентка в 2017 году. Сведения о морфологическом подтверждении и распределении по стадиям злокачественных образований яичников в Самарской области также в пределах одного уровня, данные показатели распределились следующим образом: I стадия – 138 пациенток за 2017 год, 134 пациентки за 2018 год и 137 пациенток за 2019 год; II стадия – 17 пациенток за 2017 год, 38 пациенток за 2018 год и 29 пациенток за 2019 год; III стадия – 136 пациенток за 2017 год, 129 пациенток за 2018 год и 151 пациентка за 2019 год; IV стадия – 46 пациенток в 2017 году, 37 пациенток за 2018 год и 62 пациентки за 2019 год.

1.2 Факторы риска и теории развития опухолей яичников

Первые описания пограничных опухолей яичников были представлены в литературных обзорах в 1929 году американским акушером-гинекологом Говардом Тейлором [162]. В дальнейшем пограничные серозные эпителиальные опухоли яичников детально изучены и признаны Международной федерацией акушеров и гинекологов (FIGO) в 1964 г. В 1973 г Hart и Norris опубликовали

данные, полученные при работе с больными пограничными муцинозными опухолями одного или обоих яичников с скорректированным показателем 10-летней выживаемости 96 % [114]. С 1995 года, по некоторым исследованиям, пограничные опухоли характерны для молодых женщин и в 60–72 % случаев могут быть диагностированы на начальной стадии развития процесса [150].

На данный момент выделяют огромное количество факторов риска развития опухолевого процесса в яичниках, основные из которых можно подразделить на внешние, наследственные и эндокринные. По данным зарубежных научных литературных источников, еще в 1993 году к благоприятным прогностическим факторам развития и течения опухолевого процесса в яичниках был отнесен молодой возраст, серозный тип пограничных опухолей и ранняя стадия болезни [120]; снижение числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», что, в свою очередь, может являться одним из факторов риска развития неоплазии в яичнике [72; 20], а также бесплодие как отдельный предрасполагающий фактор риска и применение препаратов, стимулирующих овуляцию в лечении бесплодия [75].

Спаечный процесс органов малого таза на фоне хронического воспаления, оперативные вмешательства в анамнезе могут стать толчком к активации защитных механизмов на поверхностном эпителии или зародышевом эпителии, покрывающих поверхность яичников, а также причиной развития опухолевого процесса [145].

Одной из теорий развития является метаболическая теория, согласно которой первичное ослабление функции яичников и снижение овариальных эстрогенов влечет за собой компенсаторное повышение уровня гонадотропных гормонов. Повышение уровня гормонов передней доли гипофиза может, в свою очередь, оказывать стимулирующий эффект на пролиферирующий эпителий, что может спровоцировать возникновение опухолевого процесса в яичниках за счет очаговой гиперплазии и пролиферации клеточных элементов [66].

Повреждение эпителия маточных труб, как правило, первичное, может провоцировать инвагинацию в инклюзионные кисты и может быть причиной развития первоначального процесса в яичниках [21].

Эндометриоз может быть предшественником эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников. Согласно работам Okamura H. и Katabuchi H., около 40 % всех эндометриоидных и 50–90 % светлоклеточных злокачественных эпителиальных опухолей яичников ассоциированы с эндометриоидными кистами, в их работах за 2001 г. и 2005 г. предоставлено доказательство прямого перехода эндометриоидных желез в атипические клетки карциномы, изначально происходящих из эндометриоидных кист яичников [141; 142].

Важное значение придается рациональному питанию как одному из ведущих факторов сохранения и укрепления здоровья. Переизбыток животного белка в рационе, по мнению ряда авторов, повышает риск заболевания раком яичников [58], высококалорийная диета с большим содержанием насыщенных жирных кислот, дисбиоз микрофлоры влагалища тоже могут спровоцировать опухолевый процесс [16].

Существуют исследования о зависимости возникновения кист яичников от применения некоторых лекарств, курения [149; 117; 94]. Без внимания нельзя оставить профессиональные вредности (ароматические углеводы, асбест, дизельное топливо...) и экзогенные факторы (стресс, курение, загрязнение окружающей среды...). Применяемые оральные контрацептивы, по данным зарубежных авторов [157], не защищают от развития пограничной опухоли яичников.

1.3 Морфология опухолей яичников

По данным Жорданиа К.И. [20], сложное строение гонад и наличие структур значительного числа функциональных направлений являются причиной обширного спектра гистологических форм новообразований яичников. Наличие

переходных форм, а также опухолей, сочетающих в себе два и более гистотипов, способствуют формированию колоссального числа вариантов опухолей яичников. Для врача важна своевременная и правильная оценка макроскопической структуры опухоли, подтверждающая присутствие неопластического процесса в образовании. Макроскопически пограничные опухоли достаточно разнообразны. Они могут иметь характер кистозного образования, с содержанием солидного компонента, как с прорастанием капсулы, так и без [13]. Достаточно часто эти образования бывают больших размеров с неровными бугристыми контурами, обнаруживаются в спайках с близлежащими органами, нередко при наличии разрыва капсулы. Поверхность капсулы достаточно часто бывает покрыта папиллярными разрастаниями, визуально схожими с «цветной капустой». Недооценка макроскопической структуры опухоли может привести к выбору неправильной тактики лечения.

На эпителиальные опухоли яичников приходится до 60 % от всех новообразований данной локализации и 80–90 % их злокачественных форм, в то время как остальные опухоли возникают из зародышевых и стромальных клеток [75]. При оценке активности [169; 85] наблюдался рост в динамике пролиферативной активности от пограничной опухоли яичников к low-grade карциноме и затем к high-grade карциноме. А по структуре значимая часть эпителиальных опухолей дифференцируется в сторону мезотелиальных и его производных. При наличии экстраовариальных очагов чаще всего (в 35–38 %) наблюдаются серозные формы, на муцинозные же приходится 10–15 % [100; 86; 151]. Данный пролиферативный процесс, в свою очередь, в дальнейшем влечет за собой формирование округлых солидных гнезд индифферентного вида в мезотелии, имеющих широкий спектр форм, что может явиться объяснением для огромного количества разнообразных структур при серозном раке [26].

К доказательствам наличия определенной гистогенетической связи серозного рака с мезотелием можно отнести изложенные в научных литературных источниках описания так называемого серозного рака брюшины, при котором имеет место диссеминация по брюшной полости. При исследовании материала в

биопсии можно наблюдать картину серозного рака, тем не менее в удаленных яичниках не выявляются признаки роста опухоли или обнаруживаются небольшие участки опухоли только на поверхности яичника и в наружном корковом слое [140]. Наблюдения свидетельствуют о совпадении по ряду позиций клинического течения и исходов лечения данного вида рака с особенностями клиники и результатов терапии серозного рака яичника [26].

Многие авторы выделяют роль источника развития некоторых новообразований в ряде рудиментов, располагающихся в непосредственной близости от яичников [22; 78]. Так, при диагностике опухолей малого таза или вне его в исследовании, проведенном в Нидерландах, находки составили две трети всех раковых заболеваний яичников [125].

Схожие наблюдения описал в своей монографии «Опухоли яичников» М.Ф. Глазунов еще в 1954 году: «По сравнению с другими органами, где речь идет о двух основных компонентах – паренхиме органа и его строме, в яичнике уже в нормальных условиях можно говорить как минимум о шести компонентах, могущих дать начало опухолевому зачатку. Помимо функционирующих, в яичнике или в непосредственной близости от него имеется ряд рудиментарных образований, оставшихся со времени эмбриогенеза. Наконец, следует считаться со вполне реальной возможностью попадания на поверхность яичника клеток из соседних органов, в частности, с возможностью имплантации эпителия труб, а может быть, и матки» [17]. Определенно заслуживает внимания теория первичного повреждения эпителия маточных труб и, как следствие, инвагинация в инклюзионные кисты. По данным Нейштадт Э.Л. и Ожиганова И.Н. [45], именно первичные неинвазивные и инвазивные карциномы гораздо чаще обнаруживаются в маточной трубе, нежели в яичнике.

Существует мало исследований, оценивающих частоту анализов латеральности опухолей. В популяции в США серозные аденокарциномы оказались двусторонними при диагнозах в 57,5 % случаев, а частота других эпителиальных опухолей при двустороннем поражении колебалась с 13,3 до 35,6 % [88].

1.4 Скрининг и диагностика опухолей яичников

В настоящее время одной из основополагающих методик противораковой борьбы, способной улучшить результаты лечения новообразований яичников, является их скрининг. В настоящее время вопрос организации и проведения профилактических осмотров женщин, в том числе и репродуктивного возраста, является одним из наиболее актуальных в работе учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. А начало скрининга женщин было положено в 80-е годы прошлого столетия. В тот период осмотры женщин включали в себя только трансабдоминальное сканирование органов малого таза. Низкая эффективность данного скрининга не способствовала снижению числа пациенток с распространенными формами опухолей, включая злокачественные опухоли яичников. Агрессивность течения данной патологии остается причиной позднего обнаружения злокачественных новообразований яичников. По данным различных авторов, большинство пациенток (60–70 %) выявляются с III–IV стадиями заболевания. [35]. При поддержке Правительства Российской Федерации была сформирована Национальная онкологическая программа, стартовавшая в 2009 г., созданная с целью улучшения оказания специализированной онкологической помощи, а также для совершенствования системы профилактики и лечения [81].

По данным современной литературы, частота предоперационных диагностических ошибок для опухолевидных образований составляет 30,9–45,6 %, для злокачественных опухолей яичников – 25–51 % [87; 73]. Доля выявления пограничных опухолей яичников на I стадии болезни колеблется от 60 до 85 %, на III стадию приходится от 10 до 35 % (в отличие от рака яичников, при котором данный показатель составляет от 60 до 70 %), а выявление IV стадии регистрируется очень в редких случаях [123; 158]. В Соединенных Штатах исследования показывают, что около 20 % всех случаев рака яичников являются локализованными стадиями диагностики, около 13 % являются региональной стадией, а большинство – отдаленной стадией (58 %)

[108]. Это распределение отличается гистологическим типом. Стромальные и зародышевые опухоли чаще диагностируются на локализованных стадиях (> 50 %) по сравнению с эпителиальными опухолями (19 %) [108].

Сложность данной ситуации состоит в бессимптомном течении опухолевого процесса в яичниках и несвоевременном выявлении неопластического процесса, что особенно важно для женщин молодого возраста [65; 6]. Причины легкости перехода опухоли из одной категории в другую разнообразны. По данным литературных обзоров, к ним можно отнести отсутствие специфических симптомов, особенности распространения опухоли (имплантационный, гематогенный, лимфогенный), изначально агрессивный рост опухоли. Такая многофакторность ведет к сложности дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей придатков матки. Порой бывает трудно различить, к какому виду новообразования отнести выявленный процесс: к начальным формам рака или к пограничным опухолям. Ошибки диагностики способствуют росту числа неадекватных хирургических вмешательств и лечения, чаще ведут к неблагоприятному прогнозу [18; 47].

В то же время удлинение сроков наблюдения за пациентками с небольшими кистами яичников, долгое безуспешное противовоспалительное лечение при увеличении яичников, наблюдение за больными с предполагаемым диагнозом «миома матки», с новообразованиями в малом тазу неясной локализации становятся причиной позднего оперативного лечения [147].

Одним из спасительных стало применение ультразвукового метода диагностики, внедренного с 1970 года. Ультразвуковое исследование (УЗИ) – это неинвазивный, недорогой, наиболее доступный и легко воспроизводимый метод исследования [11; 76; 130; 166; 91; 135]. Эхография является одним из наиболее важных методов диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников благодаря высокой информативности, а также возможности оценки признаков злокачественности с применением цветовой доплеровской сонографии, трехмерной энергетической доплерографии [52; 104].

При оценке ультразвуковых параметров в первую очередь производится анализ типов эхоструктуры образований малого таза, благодаря которому дифференцируют опухоли придатков матки, склонные к озлокачествлению [122]. Анализ ультразвуковых параметров эхоструктуры образований выявил, что однородные изо-, гипо- и гиперэхогенные опухоли реже ассоциируются со злокачественным процессом. Но имеет место достоверное преобладание эхопозитивного типа с гипо-, изо- и гиперэхогенными включениями и смешанного типа среди ЗНО. Эхоструктура опухоли может быть использована в качестве одного из критериев оценки злокачественности образований [6].

Появление доплерографии позволило добиться большей точности в дифференцировке злокачественных и доброкачественных новообразований яичников [98]. Основой метода является феномен неоваскуляризации, при котором, опухоль сама индуцирует рост своих капилляров, а последние способствуют ее росту, при этом злокачественные опухоли имеют свои особенности кровотока, которые формируются за счет недостатка гладкомышечной ткани в стенках злокачественных сосудов и наличия множественных шунтов, способствующих высокой скорости внутриопухолевого кровотока [77]. Однако ряд авторов не рекомендует применять данный метод как скрининговый с целью выявления опухолевого процесса в яичниках [72; 147; 113].

Другим актуальным вспомогательным методом диагностики является определение уровня онкомаркеров, он тоже в некоторых случаях является спасительным, но, к сожалению не всегда. Опухолевые маркеры известны с 1928 года, когда впервые была открыта молекула ХГЧ и ее связь с хорионкарциномой. С каждым годом происходят все новые и новые открытия опухолевых маркеров, помогающих отследить механизм возникновения, развития и рецидивов опухолевых процессов [102]. При исследовании опухолевых маркеров следует учитывать их индивидуальную информативность при различных формах рака, а так же динамику их уровней в ходе наблюдения. Особое внимание стоит обращать на специфичность данного метода, что не всегда помогает достоверно определить процесс. В клинической практике важно правильно получить

материал, что, к сожалению не всегда осуществимо. Неправильные забор материала, транспортировка, неподготовленность пациента зачастую дает большой процент ложноположительных результатов. «Идеальных» онкомаркеров в настоящее время не существует, а именно такого маркера, специфичность и чувствительность которого составляют 100 %. Выявленные и применяемые в настоящий момент маркеры могут определяться в повышенной концентрации и при сопутствующих заболеваниях, таких как воспалительный процесс, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний, а кроме того, при доброкачественных процессах, но в значительно меньших концентрациях и в меньшем проценте случаев, чем при онкологических заболеваниях [56].

Опухолевым маркером, ассоциированным с опухолевым процессом в яичниках, является СА-125, а также имеется целый ряд традиционных (СА-19.9 и СА-72.4 маркеры) и новых, таких как: HE4, активин, ингибин А и В, гликоделин, MMP-7, SLP1, Plan-R, MUC1, PAI-1, мезотелин (SMRP), остеопонтин, M-CSF, OVX-1, Ki67, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), VEGF, Her2, калликреины [95; 102; 138]. В настоящее время широко используются онкофетальные антигены (альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин) и опухоль-ассоциированные антигены (СА-125, СА-19.9 и СА-72.4). Выявление онкофетальных антигенов (АФТ и ХГ) у пациенток молодого возраста с новообразованиями солидного строения в яичниках могут свидетельствовать о наличии герминогенной опухоли. О неблагоприятном прогнозе заболевания, скорее всего, о наличии дисгермином, могут свидетельствовать высокие уровни АФТ и ХГ [74]. В современных исследованиях, по мнению ряда авторов, HE-4 обладает максимальной чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими онкомаркерами [46].

Одним из распространенных опухолевых маркеров является определение уровня титра СА-125. Для дооперационной диагностики характера опухоли яичника и последующего мониторинга больных СА-125 используется с 1989 года (Рекомендации Международного противоракового союза), несмотря на низкие показатели чувствительности и специфичности [99; 137; 10]. Однако в работах

некоторых авторов доказано, что повышение уровня титра СА-125 в силу своей неспецифичности наблюдается и при другой патологии. Его повышение отмечают при эпителиальных опухолях негинекологической локализации. Ряд воспалительных заболеваний органов брюшной полости, цирроз печени, беременность, эндометриоз вызывают повышение уровня титра СА-125 [40; 41]. А также доказано, что нормальные уровни титра СА-125, как правило, выше у пременопаузальных женщин, увеличивая тем самым вероятность ложноположительных результатов при использовании их в данной группе женщин [105].

С 1991 года в работах некоторых авторов определяется экспрессия маркера пролиферации Ki67, реакция с данным моноклональным антителом позволяет определить количество пролиферирующих клеток [106]. Повышение экспрессии данного маркера свидетельствует о том, что пролиферативные изменения в тканях пограничных опухолей яичников преобладают над таковыми в доброкачественных опухолях. Обнаруженный максимально высокий уровень экспрессии Ki67 у части больных с серозными и муцинозными пограничными опухолями яичников позволяет отнести данную категорию пациенток с пограничными опухолями к числу угрожающих по прогрессированию и рецидивам заболевания [54]. В основном ценностью для практикующего врача является оценка динамики колебания концентрации опухолевого маркера для оценки агрессивности опухолевого процесса, эффективности проведенного лечения и вероятности рецидивов [115; 59].

1.5 Наследственность

Важную роль в развитии опухолевого процесса различной этиологии, в том числе и в яичниках, играет наследственность. В связи с этим медико-генетические исследования позволяют изучить роль наследственной предрасположенности к развитию рака яичников. Кроме того, такие исследования помогут в выявлении среди родственников пациенток с новообразованиями яичников лиц с потенциально высоким риском развития злокачественных опухолей [14].

Генетические факторы, возможно, имеют самую сильную и самую последовательную связь с повышенным риском развития рака яичников [154]. По мнению многих авторов, по меньшей мере 10 % всех эпителиальных овариальных раков являются наследственными, причем большинство (около 90 %) из них обусловлено мутациями в генах BRCA и 10 % – мутациями, связанными с синдромом Линча [144; 3]. Обнаружено более 300 мутаций различных типов, находящихся в различных зонах гена BRCA1, которые инициируют до 85 % риска возникновения рака придатков матки [148]. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 в некоторых исследованиях несут ответственность за развитие 5 % опухолей молочной железы, 10–15 % опухолей яичников и около 4–7 % семейных форм карцином поджелудочной железы [44].

На данный момент на основании многочисленных морфологических, иммуногистохимических и молекулярных исследований ряд авторов [155] выделяет два типа канцерогенеза рака яичников – тип I и тип II. Опухоли I типа, на которые приходится около 25 %, представлены высокодифференцированными серозными, эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Данные новообразования развиваются поэтапно и эволюционируют от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, переходя в дальнейшем в злокачественные. Медико-генетические исследования свидетельствовали о наличии у данной группы мутаций KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A, PPP2R1A и отсутствие мутаций BRSA1/BRSA2, tp53. Наличие мутаций BRSA1/BRSA2, tp53 характерно для опухолей II типа – высокозлокачественных агрессивных низкодифференцированных карцином и эндометриоидных карцином, злокачественных смешанных мезодермальных опухолей (карциносарком) и недифференцированные карцином.

Индивидуальный риск возникновения рака на протяжении жизни весьма велик – он достигает уровня 40–50 %. В свою очередь, большинство опухолей манифестируют в глубоко пожилом возрасте – это можно связать с накоплением критического количества мутаций, ассоциированных с полной картиной злокачественного фенотипа. Литературные обзоры свидетельствуют о том, что

около 30 % всех новообразований обусловлены высокой генетической предрасположенностью [133]. Результаты изучения заболеваемости злокачественными новообразованиями среди однояйцевых близнецов служат одним из доказательств значимой роли наследственности. Есть факты, подтверждающие вероятность развития у второго близнеца такой же опухоли, которой страдает первый, превышающую средний популяционный риск [131]. Генетически обусловленные опухоли зачастую характеризуются ранним возрастом возникновения – они развиваются примерно на 20–25 лет раньше, чем «обычные», спорадические раки [24]. Многие диагностируются в молодом возрасте и менее продвинутых стадиях, чем спорадические раковые заболевания яичников [144]. 10–18 % больных раком органов репродуктивной системы страдают семейными и наследственными формами этих новообразований [3].

По мнению Гарькавцевой Р.Ф. [14], тип клетки (половая или соматическая), в которой произошла первоначальная мутация, определяет вид рака – наследственный или спорадический. Однако существует еще одна теория, согласно которой наследственность выступает как фон для возникновения злокачественного процесса, который могут индуцировать канцерогенные и модифицирующие факторы окружающей среды и образа жизни [58].

1.6 Хирургическое лечение опухолей яичников

Согласно данным Американской ассоциации рака, ежегодно в стране госпитализируются около 2 000 000 женщин по поводу овариального и тубоовариального образования, из них приблизительно 10 % в результате хирургического лечения диагностируется рак яичника [80]. Согласно российским данным, частота предоперационных диагностических ошибок [64] ранжируется следующим образом: для всех опухолей придатков матки – 1,2 % (в том числе для злокачественных колеблется от 25 до 51 %, для доброкачественных – 3–31,3 %, а для опухолевидных образований этот показатель составляет 30,9–45,6 %).

Одной из актуальных на данный момент является проблема сохранения фолликулярного резерва при проведении хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста с опухолями яичников. Трудности дифференциальной диагностики и разнообразие клинических проявлений приводят к росту числа оперативных вмешательств на яичниках, в результате может быть утрачена трудоспособность и нарушено репродуктивное здоровье женщин [97; 71; 143; 153]. Как следствие неправильной тактики мы получаем группу пациенток после оперативного лечения опухолевидных образований и опухолей яичников со сниженным овариальным резервом [61], который изучали до и после проведенного хирургического лечения. Целый ряд исследований [69; 53; 68; 23; 84; 60; 62] был проведен с использованием тестов функциональной диагностики, лабораторных данных гормонального статуса и ультразвуковых параметров функции яичников с применением цветового доплеровского картирования.

Следующий актуальный на данный момент вопрос – объем хирургического лечения у женщин с опухолями яичников, так как, зачастую такие пациентки являются женщинами с нереализованной репродуктивной функцией [2]. Операцией выбора у пациенток детородного возраста с функциональными и эндометриоидными кистами является вылущивание кисты или энуклеация [1; 2; 36–41] с последующей термокоагуляцией. Использование такого приема способствует сохранению овариального резерва яичников [84]. При невозможности вылущивания кисты из-за плотного сращения с тканью яичника возможно проведение резекции яичника в пределах здоровой ткани [2]. Есть неопровержимые доказательства об отсутствии преимуществ аднексэктомии по сравнению с органосохраняющими операциями [1]. В настоящее время благодаря внедрению в лечебной практике современных малоинвазивных методик появилась возможность даже при оперативном лечении восстановить фертильность [41; 30; 55; 161; 118]. В настоящее время, по мнению ряда авторов, основным методом лечения пациенток детородного возраста с доброкачественными новообразованиями придатков матки является лапароскопическая энуклеация опухоли с максимальным сохранением ткани

придатков [57; 31; 32; 40; 92; 93]. После таких вмешательств, несомненно, необходима оценка овариального резерва с применением целого спектра лабораторных и инструментальных методов исследований.

Многие годы не вызывали сомнения эффективность и преимущества лапаротомного доступа для выявления и лечения патологии органов малого таза [63]. Научные обзоры достоверно свидетельствовали, что данный метод позволяет не только провести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, позволяя обеспечить полный объем оперативного лечения с морфологической верификацией диагноза, но и уточнить степень дифференцировки новообразования [20].

В отношении опухолей яичников точность лапароскопического диагноза достигает 96,5 % [145]. Применение эндоскопической техники в сочетании с мини-лапаротомным доступом позволяет правильно оценить характер опухоли и степень ее распространенности, а также выполнить весь объем оперативного лечения [63].

Длительное время хирургическая тактика при выявлении пограничных опухолей яичников соответствовала общепринятым методам лечения инвазивных карцином: гистерэктомия с резекцией большого сальника [29; 136]. Внедрение органосохранных хирургических методов лечения вселило надежду на сохранение фертильности молодых женщин [49; 50]. По данным Шевчук А.С., Новиковой Е.Г., Барановой О.Д. [82], даже при наличии экстраовариальных очагов низкая биологическая активность пограничных опухолей яичников и благоприятный прогноз позволяют использовать ультраконсервативные подходы в лечении данных опухолей. Прогноз для пациенток имеющих пограничные опухоли яичников: пятилетняя выживаемость составляет 86,2 % в сравнении с 41,6 % при злокачественных неоплазиях [54]. Выживаемость пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичников, к сожалению, остается на достаточно низком уровне, несмотря на обширное число исследований и наличие большой базы данных наблюдений [20]. Тем не менее рост числа пациенток молодого возраста, успешно завершивших лечение, служит

конкретным стимулом для поиска современных подходов и новых технологий, позволяющих сохранить репродуктивное здоровье [129; 12].

В ряде зарубежных статей опубликованы данные по рестадированию у больных, согласно которым сохраняются трудности объективной оценки распространенности процесса при первичном хирургическом вмешательстве [112]. Научные литературные обзоры свидетельствуют, что для достижения эффективного лечения новообразований яичников необходимы исследования, позволяющие сократить число рецидивов и метастазов после хирургического вмешательства [5]. Данные Lin P.S., et al., Cadron I. [132; 90] позволяют констатировать неэффективность повторных хирургических операций после нерадикально выполненного вмешательства, если целью его было только стадирование.

Курбатская О.Н. [33], Новикова Е.Г., Ронина Е.А. и соавт. [49; 82] рекомендуют при лечении женщин детородного возраста с пограничными опухолями яичников органосохраняющие операции и дальнейшее наблюдение у онколога в связи с достаточно благоприятным течением 1А стадии. По данным исследований, проведенных в Турции в 10 онкологических центрах (733 пациентки с пограничными опухолями яичников), у прооперированных превалировала IA стадия (70,4 %). Число органосохраняющих операций составило 345. Частота встречаемости рецидивов достоверно не имела различий в группах пациенток, перенесших консервативное и радикальное вмешательство, – 10,5 и 8,7 % соответственно [107; 83], что, в свою очередь, является доказательством правильности данной теории.

На сегодняшний день в научной литературе имеются обзоры, свидетельствующие о различии в тактике ведения пациенток: на «ранних стадиях» заболевания ряд авторов рекомендует оперативное вмешательство вне зависимости от возраста женщины и ее желания иметь детей. По мнению Жорданиа К.И. [20], лишь лапаротомия может дать объективный объем информации о состоянии опухолевого процесса у пациенток. Хирурги стремятся к радикальному подходу на «ранних» стадиях опухолевого процесса и с целью

сокращения частоты рецидивов и метастазов. Тем не менее не все пациентки бывают настроены на радикальное лечение. Существуют особенности хирургического лечения при экстренном вмешательстве. Желание сохранить детородные функции по просьбе молодых женщин может привести к ряду тактических ошибок при интраоперационной недооценке опухолевой природы в образованиях яичников. Такой подход может повлечь за собой позднее начало лечения. Адекватность объема хирургического вмешательства может быть достигнута лишь строгим индивидуальным подходом, тщательным интраоперационным исследованием, в том числе коллатерального яичника, лимфоузлов малого таза. Важное значения принадлежит забору цитологического материала брюшины и его гистологическому исследованию. Таким образом, тщательное интраоперационное исследование с гистологическим исследованием дифференцировки опухоли поможет оптимизировать ведение таких пациенток и своевременно начать лечение в необходимом объеме.

1.7 Частота рецидивов, выживаемость, применение комплексного лечения опухолей яичников

В 1993 году проведен обзор 22 крупных исследований, включающих 953 больных пограничными опухолями яичников. По данным Kurman R.J., Trimble C.L. [126], выживаемость пациенток с распространенными стадиями за 7-летний период наблюдения составила 92 % (без учета пациентов с инвазивными имплантами). Основными причинами смерти были сдавление растущей опухолью смежных органов (обструкция тонкой, толстой кишки) и осложнения после лечения. Лишь 0,7 % случаев летальных исходов были связаны с трансформацией новообразования в злокачественную опухоль.

По результатам исследования Leake J.F., Currie J.L., Rosenshein N.B. et al. [127] выживаемость (5-, 10-, 15- и 20-летняя) при всех стадиях заболевания представлена следующими показателями: 97, 95, 92 и 89 % соответственно.

Установлена зависимость выживаемости от стадии заболевания: при I стадии смертность от пограничных опухолей яичников была 0,7 %, при II – 4,2 %, при III – 26,8 %.

С 1992 года и до настоящего времени [134; 168] оценка результатов работ большинства исследователей по применению адъювантной химиотерапии свидетельствует об отсутствии влияния на общую выживаемость пациенток. Тем не менее в годовом отчете Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO; Annual Report, № 21, 2001) были представлены противоположные материалы исследования. По данным исследования Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al. [170], на примере 529 наблюдений у пациенток с I стадией пограничных опухолей яичников 5-летняя выживаемость оказалась ниже (89,1 %). По результатам последующих проспективных исследований за 5-летний период выживаемость у больных пограничных опухолей яичников оказалась высокой. Позже стали исследоваться другие прогностические факторы, такие как характер имплантов и микрососочковый вариант пограничных опухолей яичников. Инвазивный характер имплантов отнесен к неблагоприятным признакам. По результатам исследования Seidman J.D., Kurman R.J. [152] микропапиллярный вариант пограничных опухолей яичников стал трактоваться как микропапиллярная серозная карцинома. Пограничные же новообразования яичников без инвазивных имплантов были оценены исследователями как атипичские пролиферативные серозные опухоли. В связи с существованием данной теории вопрос необходимости применения химиотерапевтического лечения пограничных опухолей яичников до сих пор остается открытым.

По материалам Клиники Шерите (Германия) был проведен метаанализ 13 исследований. Группа наблюдаемых пациенток с ПОЯ составила 4965 человек. По результатам четырех исследований достоверных различий в выживаемости в группе только хирургического лечения и в группе с адъювантной химиотерапией установлено не было. В 4 исследованиях имело место достоверное снижение выживаемости у больных ПОЯ, получавших химиотерапию. Одна из работ выявила тенденцию к снижению выживаемости в группе лиц, получавших

адьювантную химиотерапию, но достоверность не была подтверждена. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. [168] были сделаны выводы об отсутствии целесообразности проведения химиотерапии пациенткам с пограничными новообразованиями придатков матки.

Оценка преимуществ и недостатков адьювантного лечения при ПОЯ представлена специалистами Эдинбургского центра рака (Шотландия). Ретроспективный анализ проведенных 7 исследований (372 пациентки) свидетельствовал, что в 6 исследованиях ($n = 340$) после хирургического лечения женщинам проводилась химиотерапия, облучение малого таза или интраперитонеальная радиоизотопная терапия. По результатам 15-летнего наблюдения у 87 % пациенток наблюдалась I стадия заболевания. Общая и безрецидивная выживаемость в группах, получивших только хирургическое лечение и адьювантную химиотерапию, достоверно не отличалась. Исключение составило одно исследование ($n = 66$), в котором химиотерапия достоверно ухудшала результаты выживаемости ($p = 0,03$). С целью оценки результатов ультраконсервативных и консервативных операций пациенткам с двусторонними опухолями яичников был проведен анализ исходов оперативного лечения. Наблюдения ($n = 32$) проводились в группах женщин с двусторонней резекцией яичников и резекцией одного яичника и овариэктомией другого. Все пациентки хотели сохранить репродуктивную функцию. Достоверно имело место увеличение числа беременностей (отношение рисков (ОР) 3,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–8,0) в группе женщин с ультраконсервативными операциями. При этом имел место абсолютный рост числа рецидивов пограничных опухолей придатков матки в группе пациенток с резекцией яичников (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,6–3,8), не подтвержденный достоверностью различий. Консервативные органосохраняющие операции, по мнению Faluyi O., Macean M., Gourley C. et al. [101], должны применяться в случаях двусторонних опухолей придатков матки у женщин, желающих сохранить детородную функцию. Исследователями не найдено подтверждение

необходимости проведения дополнительных методов лечения, таких как химиотерапия и лучевая терапия, при пограничных опухолях яичников.

Ряд ученых пришел к выводу, что микроинвазия, десмопластическая реакция и микропапиллярный вариант опухоли не являются причиной возникновения рецидивов и прогрессирования заболевания. Исследование A. Leary et al., в котором представлены результаты лечения пациенток с 1982 по 2011 год с инвазивными имплантами пограничных опухолей яичников и наличием распространенного процесса ($n = 32$), выявило у 4 из 6 женщин объективный ответ на химиотерапию, что свидетельствует о том, что в случаях инвазивных имплантов химиотерапия может применяться как вариант лечения [128].

Однако некоторые из современных авторов все же выдвигают теорию о морфологических и молекулярно-биологических аспектах патологии рака яичников. Согласно данной теории, возможно рассмотреть вопрос о внедрении персонализированного лечения с помощью молекулярно-таргетной терапии [139], а также имеется целесообразность в применении химиотерапии в случаях экстраовариального распространения или рецидива пограничных опухолей яичников [159].

Глава 2 ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов

Объектом исследования стали 168 пациенток репродуктивного возраста от 18 до 40 лет с опухолями и опухолевидными образованиями яичников с подозрением на онкологическую патологию. Пациентки составили ретроспективную сплошную выборку стационарных и амбулаторных историй болезней пациенток репродуктивного возраста по кодам D27 и C56 по классификации МКБ-10, получивших лечение на базе Самарского областного онкологического диспансера г. Самары за период с 2012 по 2015 год с учетом выбранного возрастного интервала.

Для реализации целей и задач данной работы пациентки были сгруппированы в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ от 2013 года: 101 (60,1 %) пациентка с доброкачественными образованиями, 24 (14,3 %) пациентки с пограничными опухолями и 43 (25,6 %) женщины со злокачественными опухолями.

Морфологическая классификация ВОЗ от 2013 г. [51].

1. Эпителиальные:

- серозные,
- муцинозные,
- эндометриозидные,
- светлоклеточные,
- опухоли Brennera,
- серозно-муцинозные,
- недифференцированная карцинома

2. Мезенхимальные.

3. Опухоли стомы полового тяжа.

4. Герминоклеточные опухоли.

5. Опухолоподобные поражения.

6. Другие виды.

Стадия заболевания определялась в соответствии с классификацией злокачественных и пограничных опухолей яичников, разработанной Международной ассоциацией акушеров-гинекологов (FIGO), пересмотренной в 1976 г., которая, согласно инструкции МЗ СССР (1985 г.), официально используется до настоящего времени в России.

По степени распространения выделяют 4 стадии неопластического процесса в яичниках.

Стадия I – опухоль ограничена яичниками.

Ia – опухоль ограничена одним яичником, асцита нет. Нет опухолевых проявлений на внешней поверхности яичника, капсула интактна.

Ib – опухоль ограничена обоими яичниками, асцита нет. Нет опухолевых проявлений на внешней поверхности яичника, капсула интактна.

Ic – опухоль ограничена одним или обоими яичниками, но с наличием опухоли на поверхности одного или обоих яичников, имеется разрыв капсулы опухоли, наличие очевидного асцита, или определяются раковые клетки в смывах.

Стадия II – опухоль поражает один или оба яичника с распространением на область таза.

IIa – распространение и/или метастазы на поверхности матки и/или труб.

IIb – распространение на другие ткани таза, включая брюшину и матку.

IIc – распространение, как при IIa или IIb, но имеется очевидный асцит или определяются раковые клетки в смывах.

Стадия III – распространение на один или оба яичника с метастазами по брюшине за пределами таза и/или метастазы в забрюшинных лимфатических узлах.

Стадия IV – распространение на один или оба яичника с отдаленными метастазами; при наличии выпота в полости плевры должны быть положительные цитологические находки. Метастазы в паренхиме печени.

Произведен тщательный сбор и анализ акушерско-гинекологического анамнеза: возраст наступления менархе, паритет, количество сделанных абортов, характеристика овариально-менструального цикла, наличие диспареунии, метроррагии, наличие бесплодия и его причин, хронического эндометрита, полипов и гиперплазии эндометрия, миомы матки, эндометриоза, патологии шейки матки, наличие сопутствующих или имевшихся ранее злокачественных образований органов репродуктивной системы (рак тела, шейки матки, рак маточной трубы), хронического аднексита и сальпингита, наличия апоплексии яичников в анамнезе, ранее существующих опухолей яичников, видов проведенных ранее гинекологических операций.

Подробно изучено наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, таких как: заболевания органов дыхания, мочеполовой системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринной и нервной системы, анемии.

Проведена оценка лабораторных методов исследования, таких как: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, опухолеассоциированного маркера СА-125.

Произведен анализ ультразвуковых показателей у исследуемой группы, таких как: размеры и объем тела матки, наличие свободной жидкости в малом тазу, тип строения опухоли и размеры коллатерального яичника, структура шейки матки. При оценке опухолевого процесса в яичниках оценивались следующие критерии: тип строения (солидный, кистозный или кистозно-солидный), одностороннее или билатеральное поражение яичников, размеры образований, наличие перегородок в структуре образования, оценка строения капсулы опухоли (а именно наличие разрастаний по внутренней или наружной поверхности капсулы, поверхность самой капсулы), наличие кровотока в образовании, скорость кровотока и индекс резистентности кровотока в опухоли.

Статистический анализ, представленный в нашей работе, проводился в среде статистического пакета SPSS 25 (номер лицензии 20130626-3) и Microsoft Excel. Перед началом анализа проведен сбор количественных и качественных

признаков для выделенной группы пациенток, включивший в себя оценку более 140 параметров.

В качестве описательных статистик были определены количественные показатели (возраст пациенток, возраст наступления менархе, клинико-биохимические показатели крови, титры опухолевых маркеров, ультразвуковые параметры) и качественные признаки (жалобы, характер менструальной функции, характеристика бесплодия и т. д.), для которых даны абсолютные значения и относительные частоты (по процентной шкале).

Для определения признаков, измеренных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 и в ряде случаев точного метода Фишера.

Для анализа парных взаимосвязей применяли корреляционный анализ Пирсона и Спирмена. Для решения части задач исследования необходимо было определить степень влияния совокупности признаков на клинически значимые показатели, такие как зависимость показателей от морфологического строения опухоли (доброкачественная, пограничная или злокачественная) у пациенток репродуктивного возраста. Для оценки совокупного влияния изучаемых факторов и наиболее значимых признаков применяли множественный регрессионный анализ с пошаговым включением. В случаях когда переменная отклика была количественной, применяли линейную регрессию, а при оценке качественных признаков переменной отклика явилась логистическая. Проведен анализ классификационной таблицы и качества распознавания с расчетом чувствительности и специфичности моделей.

Логистический регрессионный анализ позволяет строить статистическую модель для прогнозирования вероятности наличия опухолевого процесса в образовании яичников по имеющимся обработанным нами данным в заданной группе пациенток, а именно по независимым (объясняющим) признакам качественным и количественным.

Воздействие факторов риска на переменную отклика в логистической модели оценивали по отношению шансов, численно равному экспоненциальному

коэффициенту регрессии, который приводили с его 95 % доверительным интервалом.

В нашей работе произведен анализ ROC-кривых разработанных нами моделей. Вначале мы построили ROC-кривые для отдельных количественных признаков, затем – для созданных многомерных моделей.

ROC-кривая (англ. – receiver operating characteristic), или характеристическая кривая – это график, характеризующий качество бинарной классификации. Она отображает соотношение между долей истинно положительных классификаций от общего числа положительных значений с долей ложноположительных классификаций от общего числа отрицательных значений при варьировании точки разделения, или пороговой вероятности (cut off). Для идеальной модели или одного какого-то маркера график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где чувствительность составляет 100 %, а доля ложноположительных наблюдений равна нулю, следовательно, и специфичность будет 100 %. Чем ближе кривая к левому верхнему углу, тем лучше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагонали, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т. е. диагностике наугад. Для количественной интерпретации ROC-кривой использовали показатель AUC – Area under ROC curve – площадь под кривой, которая чем ближе к 1, тем лучше.

Глава 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

3.1.1 Оценка жалоб пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

В целом клинические проявления заболевания на дооперационном этапе отличались многообразием. Первым параметром, выделенным в отдельный признак, явилось отсутствие или наличие жалоб в анамнезе, так как, по мнению многих авторов, на данный момент опухолевый процесс в яичниках зачастую протекает бессимптомно [6]. В некоторых работах авторы выделяют отдельные причины, а именно: отсутствие специфических симптомов, легкость перехода опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей), особенности распространения опухоли: имплантационный, гематогенный, лимфогенный [18; 47; 48].

Первым клиническим параметром в проведенном нами статистическом анализе мы выделили наличие жалоб; $p = 0,748$. При обращении на оперативное лечение в отделение онкогинекологии ГБУЗ СОКОД жалобы предъявляли 69 пациенток (68,3 %) с доброкачественными опухолями яичников, 17 пациенток (70,8 %) – с пограничными опухолями и 27 пациенток (62,8 %) – со злокачественными опухолями яичников.

При более детальной оценке анамнестических данных основными для группы пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников были жалобы (Таблица 1) на боли внизу живота. Жалобы на тазовые боли внизу живота ($p = 0,161$) предъявляли: 61 пациентка (60,4 %) с доброкачественными опухолями, 18 пациенток (75 %) с пограничными опухолями яичников и 22 женщины (51,2 %) со злокачественными опухолями яичников. В результате сравнения данного параметра между группами пациенток с

доброкачественным, пограничным и злокачественным процессом не выявлено статистически значимых отклонений.

Таблица 1 – Жалобы пациенток репродуктивного возраста в группе с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Жалобы	Результат	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		хи ²	p	p1-2	p1-3	p2-3
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%					
	Нет жалоб	32	31,7	7	29,2	16	37,2	0,58	0,748	1,000	0,654	0,694
	Есть жалобы	69	68,3	17	70,8	27	62,8			1,000	0,654	0,694
Диспареурия	Нет	99	98,0	24	100,0	42	97,7	0,53	0,767	1,000	1,000	1,000
	Да	2	2,0	–	–	1	2,3			1,000	1,000	1,000
Боли внизу живота	Нет	40	39,6	6	25,0	21	48,8	3,66	0,161	0,272	0,402	0,100
	Да	61	60,4	18	75,0	22	51,2			0,272	0,402	0,100
Увеличение живота в объеме	Нет	83	82,2	21	87,5	34	79,1	0,75	0,688	0,748	0,839	0,598
	Да	18	17,8	3	12,5	9	20,9			0,748	0,839	0,598
Бесплодие	Первичное	10	9,9	2	8,3	9	20,9	4,79	0,310	0,884	0,129	0,321
	Вторичное	8	7,9	3	12,5	2	4,7			0,753	0,739	0,497
	Нет	83	82,2	19	79,2	32	74,4			0,962	0,400	0,886
Причина бесплодия	Бесплодия нет	76	75,2	18	75,0	34	79,1	6,77	0,562	0,808	0,772	0,936
	Трубный фактор	11	10,9	2	8,3	3	7,0			0,998	0,678	0,771
	Нарушения овуляции	4	4,0	1	4,2	3	7,0			0,595	0,733	0,941
	Мужской фактор	8	7,9	2	8,3					0,723	0,134	0,243
	Смешанный фактор	2	2,0	1	4,2	3	7,0			0,914	0,317	0,941

Жалобы на увеличение живота в объеме ($p = 0,688$) встречались у 17,8 % пациенток с доброкачественными опухолями яичников (18), у 12,5 % лиц с пограничными опухолями (3) и у 20,9 % пациенток (9) со злокачественными опухолями яичников.

Жалобы на диспареунию предъявляли 2 пациентки (2,0 %) с доброкачественными опухолями яичников и 1 пациентка (2,3 %) со злокачественной опухолью яичников; $p = 0,767$.

3.1.2 Характер менструальной функции и паритет у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

У преобладающего количества больных возраст наступления менархе составил для пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников $13,07 \pm 0,12$ года; для пациенток с пограничными опухолями придатков матки $13,46 \pm 0,26$ года и для пациенток со злокачественными опухолями $13,47 \pm 0,22$; $p = 0,163$. Возраст первого полового контакта составил $18,13 \pm 0,21$ года для пациенток с доброкачественными опухолями яичников; $18,05 \pm 0,35$ года для пациенток с пограничными опухолями и $18,12 \pm 0,30$ года для пациенток со злокачественными опухолями яичников; $p = 0,961$.

При оценке менструальной функции ($p = 0,18$) у выделенных нами групп пациенток репродуктивного возраста (Таблица 2) болезненные менструации наблюдались более чем у трети (33,7 %) лиц с доброкачественными опухолями придатков матки, у половины женщин (50,0 %) с пограничными опухолями и почти у трети (27,9 %) пациенток со злокачественными опухолями. Нарушения менструально-овариального цикла встречались у 39,6 % пациенток с доброкачественными опухолями яичников, у 33,3 % – с пограничными опухолями и 39,5 % пациенток со злокачественными опухолями яичников; $p = 0,844$. Гиперменорея наблюдалась у 11,9, 12,5 и у 20,9 % пациенток соответственно. Гипоменорея выявлена у 14 пациенток (13,9 %) с доброкачественными опухолями яичников, у 5 пациенток (20,8 %) с пограничными и у 2 пациенток (4,7 %) со злокачественными опухолями. Метроррагия встречалась у 3 пациенток (3,0 %) с доброкачественными опухолями яичников, у 2 пациенток (8,3 %) с пограничными опухолями и у 3 пациенток (7,0 %) со злокачественными опухолями яичников; $p = 0,396$. Таким образом, отсутствовали отличия в характере овариально-

менструального цикла у пациенток с доброкачественным, пограничным и злокачественным процессом.

Таблица 2 – Характер менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Характер	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		хи ²	р	р1-2	р1-3	р2-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%					
Дисменореи нет	67	66,3	12	50,0	31	72,1	3,41	0,182	0,210	0,626	0,123
Дисменорея есть	34	33,7	12	50,0	12	27,9			0,210	0,626	0,123
Гиперменорея	12	11,9	3	12,5	9	20,9	5,56	0,235	0,789	0,253	0,598
Гипоменорея	14	13,9	5	20,8	2	4,7			0,596	0,188	0,099
Нормальные	75	74,3	16	66,7	32	74,4			0,619	0,845	0,698
НОМЦ нет	61	60,4	16	66,7	26	60,5	0,34	0,844	0,736	1,000	0,811
НОМЦ есть	40	39,6	8	33,3	17	39,5			0,736	1,000	0,811

При оценке паритета ($p = 0,68$) самопроизвольные роды наблюдались в 46,6 % случаев у пациенток с доброкачественными опухолями (47), в 41,7 % у женщин с пограничными (10) и в 48,8 % у лиц со злокачественными новообразованиями придатков (21); оперативные роды состоялись у 5 % пациенток с доброкачественными опухолями (5) и у одной со злокачественной опухолью (2,3 %); отсутствие родов в анамнезе наблюдалось у 48,4 % пациенток с доброкачественными новообразованиями (49), у 58,3 % с пограничными опухолями (14) и у 48,8 % пациенток со злокачественными опухолями придатков матки (21). Аборты и выкидыши составили в группе пациенток с доброкачественными опухолями 34 (33,7 %) и 8 (7,9 %) случаев, в группе пациенток с пограничными опухолями 13 (54,2 %) и 3 (12,5 %) случаев и в группе пациенток со злокачественными опухолями 13 (30,2 %) и 5 (11,5 %) случаев соответственно; $p = 0,68$.

Жалобы на отсутствие самостоятельной беременности в анамнезе встречалось у 23 пациенток (22,8 %) с доброкачественными опухолями яичников, у 6 пациенток (25,0 %) с пограничными опухолями яичников и у 10 пациенток (23,3 %) со злокачественными опухолями; $p = 0,963$. Однако при оценке анамнестических данных бесплодие первичное и вторичное ($p = 0,31$) выявлено в группе пациенток с доброкачественными опухолями у 10 (9,9 %) и 8 (7,9 %) соответственно, в группе пациенток с пограничными опухолями у 2 (8,3 %) и 3 (12,5 %), в группе пациенток со злокачественными опухолями у 9 (20,9 %) и у 2 (4,7 %). При оценке причин бесплодия ($p = 0,56$) трубный фактор выявлен у 11 пациенток с доброкачественными опухолями (10,9 %), у 2 с пограничными (8,3 %) и у 3 со злокачественными (7 %); нарушения со стороны овуляторного цикла наблюдались у 4 пациенток с доброкачественными опухолями (4 %), у 1 с пограничной (4,2 %) и у 3 со злокачественными (7 %); мужской фактор выявлен у 8 пациенток с доброкачественными опухолями (7,9 %) и у 2 с пограничными опухолями яичников (8,3 %); смешанный фактор зафиксирован у 2 пациенток с доброкачественными опухолями (2 %), у 1 с пограничной (4,2 %) и у 3 (7 %) со злокачественными опухолями.

3.1.3 Характер менструальной функции и паритет у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Перенесенные гинекологические, онкологические заболевания, операции и наследственность по онкологическим заболеваниям у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

При оценке перенесенных гинекологических заболеваний (Таблица 3) органов малого таза (ОМТ) наиболее часто встречался эндометриоз тела матки ($p = 0,172$) и полученные нами результаты распределились следующим образом: 34 пациентки с доброкачественными опухолями яичников (33,7 %), 6 пациенток с пограничными опухолями (25,0 %) и 8 пациенток (18,6 %) со злокачественными

опухолями яичников. Эндометриоз ($p = 0,692$) выявлен у 3 пациенток (3,0 %) с доброкачественными опухолями и у 1 пациентки (2,3 %) со злокачественной опухолью яичников.

Таблица 3 – Гинекологические заболевания у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Результат	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		хи ²	p	p1-2	p1-3	p2-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%					
Гиперплазия эндометрия											
Нет	96	95,0	21	87,5	39	90,7	2,07	0,355	0,377	0,550	1,000
Да	5	5,0	3	12,5	4	9,3			0,377	0,550	1,000
Хронический сальпингит											
Нет	90	89,1	18	75,0	37	86,0	3,27	0,195	0,139	0,806	0,428
Да	11	10,9	6	25,0	6	14,0			0,139	0,806	0,428
Хронический аднексит											
Нет	85	84,2	20	83,3	34	79,1	0,55	0,758	1,000	0,617	0,925
Да	16	15,8	4	16,7	9	20,9			1,000	0,617	0,925
Полипы эндометрия											
Нет	89	88,1	22	91,7	40	93,0	0,90	0,639	0,887	0,560	1,000
Да	12	11,9	2	8,3	3	7,0			0,887	0,560	1,000
Миома матки											
Нет	91	90,1	21	87,5	41	95,3	1,46	0,482	0,998	0,482	0,497
Да	10	9,9	3	12,5	2	4,7			0,998	0,482	0,497
Аденомиоз											
Нет	67	66,3	18	75,0	35	81,4	3,53	0,172	0,563	0,104	0,761
Да	34	33,7	6	25,0	8	18,6			0,563	0,104	0,761
Наружный генитальный эндометриоз											
Нет	98	97,0	24	100,0	42	97,7	0,74	0,692	0,910	1,000	1,000
Да	3	3,0			1	2,3			0,910	1,000	1,000

Вторым наиболее часто встречающимся заболеванием органов малого таза стал хронический сальпингит ($p = 0,195$). При оценке выделенных нами морфологических групп пациенток их количество составило: 11 пациенток (10,9 %) с доброкачественными опухолями яичников, 6 пациенток (25,0 %) с пограничными опухолями и 6 пациенток (14,0 %) со злокачественными

опухолями. Хронический эндометрит встречался наименее часто ($p = 0,562$), и количество пациенток составило: 3 пациентки (3,0 %) с доброкачественными опухолями и 2 пациентки (4,7 %) со злокачественными опухолями яичников. Хронический аднексит наблюдался у 16 пациенток (15,8 %) с доброкачественными опухолями яичников, у 4 пациенток (16,7 %) с пограничными и у 9 пациенток (20,9 %) со злокачественными опухолями яичников; $p = 0,758$.

Гиперплазия эндометрия также является одним из часто встречаемых заболеваний ($p = 0,355$), и количество пациенток составило: 5 с доброкачественными опухолями яичников (5,0 %), 3 с пограничными (12,5 %) и 4 со злокачественными опухолями (9,3 %).

Полипы эндометрия фиксировались наименее часто ($p = 0,639$), и их количество составило: 12 пациенток (11,9 %) с доброкачественными опухолями яичников, 2 пациентки (8,3 %) с пограничными и 3 женщины (7,0 %) со злокачественными опухолями.

Миома матки так же не уступает по частоте среди заболеваний ОМТ среди выделенных нами групп пациенток репродуктивного возраста ($p = 0,482$). Количество пациенток с миомой матки в анамнезе составило 9,9 % (10) с доброкачественными опухолями яичников, с пограничными 12,5 % (3) и 4,7 % (2) со злокачественными опухолями яичников.

Патология шейки матки по частоте встречаемости не занимает ведущее место ($p = 0,658$) и распределяется следующим образом: кисты шейки матки диагностированы у 17 пациенток (16,8 %) с доброкачественными опухолями яичников, у 2 пациенток (8,3 %) с пограничными опухолями и у 6 пациенток (14,0 %) со злокачественными опухолями яичников; хронический цервицит встречается у 17 пациенток (16,8 %) с доброкачественными опухолями яичников, у 3 пациенток (12,5 %) с пограничными опухолями и у 3 пациенток (7,0 %) со злокачественными опухолями яичников; полипы цервикального канала обнаружены у 3 пациенток (3,0 %) с доброкачественными опухолями яичников и у 1 пациентки (2,3 %) со злокачественной опухолью яичников; также при оценке

патологии шейки матки выявлена 1 пациентка с умеренной дисплазией шейки матки.

При оценке оперативных вмешательств на яичниках (Рисунок 1), ранее проведенных в заданной группе пациенток, 20 (19,8 %) осуществлена резекция яичников в группе с доброкачественными образованиями, 6 (25 %) в группе с пограничными и 4 (9,3 %) в группе со злокачественными опухолями яичников; тубэктомия проведена 2 (1,9 %), 1 (4,17 %) и 2 (4,65 %) пациенткам соответственно; ушивание яичника по поводу апоплексии – 1 (0,99 %), 1 (4,17 %) и 2 (4,65 %) пациенткам соответственно ($\chi^2 = 2,12$; $p = 0,35$).

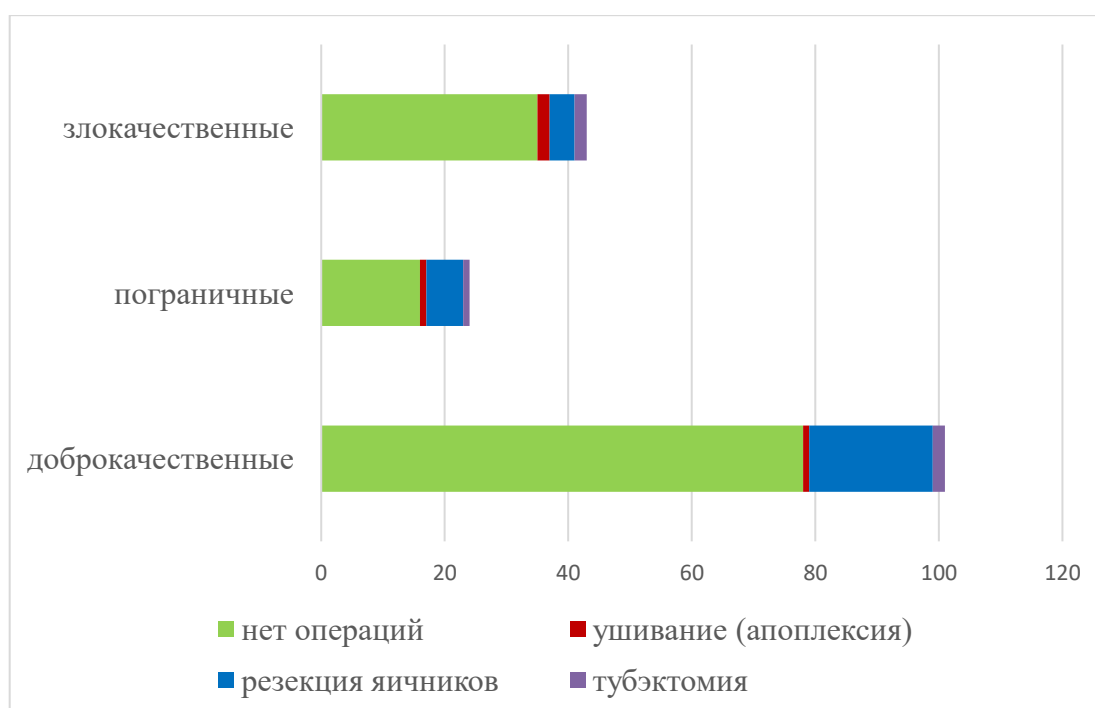


Рисунок 1 – Ранее проведенные оперативные вмешательства на яичниках в группе пациенток 18–40 лет с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Произведена оценка наследственности в заданных морфологических группах пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (Таблица 4), в результате которой данные распределились следующим образом: анамнез отягощен у 14,9 % (15) пациенток с доброкачественными опухолями, у 29,2 % (7) со злокачественными и у 16,3 % (7) со злокачественными; $p = 0,24$.

Произведена оценка наличия существующих ранее онкологических заболеваний в анамнезе. При оценке анамнестических данных рак шейки матки встречался у 1 (1,0 %) пациентки с доброкачественной опухолью яичников; $p = 0,716$. Рак молочной железы выявлен у 2 пациенток с доброкачественными опухолями яичников (2,0 %) и у 1 пациентки со злокачественной опухолью яичников (2,3 %); $p = 0,767$. Одним из значимых признаков для пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников оказалось наличие предшествующей полихимиотерапии в анамнезе ($p < 0,001$), количество пациенток в данном случае составило 10 женщин со злокачественными опухолями яичников.

Таблица 4 – Сопутствующие злокачественные заболевания в анамнезе и отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям у пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников 18–40 лет

Результат	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		хи ²	p	p1-2	p1-3	p2-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%					
Рак тела матки											
Нет	101	100,0	24	100,0	43	100,0	Нет	Нет	0	0	0
Рак молочной железы											
Нет	99	98,0	24	100,0	42	97,7	0,53	0,767	1,000	1,000	1,000
Да	2	2,0	–	–	1	2,3			1,000	1,000	1,000
Рак шейки матки											
Нет	100	99,0	24	100,0	43	100,0	0,67	0,716	1,000	1,000	–
Да	1	1,0	–	–	–	–			1,000	1,000	–
Рак органов брюшной полости											
Нет	101	100,0	24	100,0	43	100,0	Нет	Нет	–	–	–
Предшествующая ПХТ											
Нет	101	100,0	24	100,0	33	76,7	30,9	0,000	–	0,000	0,027
Да	–	–	–	–	10	23,3	1		–	0,000	0,027
Отягощена наследственность по онкологическим заболеваниям											
Не отягощена	86	85,1	17	70,8	36	83,7	2,82	0,244	0,176	1,000	0,352
Отягощена	15	14,9	7	29,2	7	16,3			0,176	1,000	0,352

3.1.4 Сопутствующая экстрагенитальная патология у пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников репродуктивного возраста

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (Таблица 5) выявил наличие заболеваний органов дыхания у 4 % пациенток с доброкачественными опухолями яичников (4), у одной пациентки с пограничной опухолью (4,2 %) и у 7 % лиц (3) со злокачественными опухолями; $p = 0,73$.

Таблица 5 – Экстрагенитальная патология в анамнезе у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Результат	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		хи ²	p	p1-2	p1-3	p2-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%					
Заболевания органов дыхания											
Нет	97	96,0	23	95,8	40	93,0	0,63	0,731	1,000	0,733	0,941
Да	4	4,0	1	4,2	3	7,0					
Заболевания сердечно-сосудистой системы											
Нет	100	99,0	20	83,3	36	83,7	14,46	0,001	0,003	0,001	1,000
Да	1	1,0	4	16,7	7	16,3					
Заболевания желез внутренней секреции											
Нет	97	96,0	23	95,8	39	90,7	1,78	0,412	1,000	0,384	0,782
Да	4	4,0	1	4,2	4	9,3					
Заболевания нервной системы											
Нет	78	77,2	19	79,2	30	69,8	1,10	0,576	1,000	0,467	0,586
Да	23	22,8	5	20,8	13	30,2					
Заболевания мочевыделительной системы											
Нет	91	90,1	23	95,8	41	95,3	1,67	0,435	0,628	0,482	1,000
Да	10	9,9	1	4,2	2	4,7					
Заболевания ЖКТ											
Нет	58	57,4	9	37,5	25	58,1	3,37	0,185	0,126	1,000	0,173
Да	43	42,6	15	62,5	18	41,9					

Болезни желез внутренней секреции имели место в анамнезе у 4 % пациенток с доброкачественными опухолями (4), у одной (4,2 %) с пограничной и у четырех

(9,3 %) со злокачественными новообразованиями; $p = 0,41$. Заболевания нервной системы регистрировались у 22,8 % пациенток с доброкачественными опухолями яичников (23), у 20,8 % женщин с пограничными (95) и у 30,2 % пациенток со злокачественными опухолями (13); $p = 0,58$. Болезни органов мочевыделительной системы имели место в 9,9 % (10), 4,2 % (1) и 4,7 % (2) случаев соответственно; $p = 0,43$. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта наблюдались у 43 (42,6 %) пациенток с доброкачественными, у 15 (62,5 %) с пограничными и у 18 (41,9 %) со злокачественными опухолями; $p = 0,18$. Наследственный анамнез в данной группе пациенток был отягощен в 14,9 % случаев, или у 15 пациенток с доброкачественными новообразованиями, в 29,2 % случаев, или у 7 женщин со злокачественными опухолями и в 16,3 %, или у 7 лиц со злокачественными процессами; $p = 0,24$.

3.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

3.2.1 Характеристика состояния периферической крови у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

При оценке показателей гемограммы на до- и послеоперационном этапах, таких как: гемоглобин, средний показатель количества эритроцитов крови, средний показатель гематокрита, средний объем эритроцита, средний объем гемоглобина в одном эритроците, средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците, количество лейкоцитов и тромбоцитов крови в выделенных нами группах пациенток (Таблицы 6 и 7), – показатели варьировались в пределах нормы. При проведении сравнительной характеристики показателей гемограммы доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей в заданных группах пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников при помощи сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел –

Уоллиса значимых отличий не выделено, а также не выявлено наиболее значимых показателей, которые мы могли бы использовать как диагностический критерий в заданных группах пациенток ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Характеристика состояния периферической крови у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников на дооперационном этапе

Показатели	Доброкачественные	Пограничные	Злокачественные	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	pK-U
НВ	128,07 ± 1,38	129,06 ± 2,55	125,18 ± 2,77	0,921	0,377	0,459	0,642
Эритроциты	4,35 ± 0,03	4,24 ± 0,06	4,13 ± 0,10	0,090	0,077	0,546	0,087
НСТ	36,66 ± 0,40	37,21 ± 0,79	35,77 ± 0,73	0,527	0,346	0,223	0,442
MCV	80,55 ± 0,92	82,79 ± 1,33	81,53 ± 1,31	0,244	0,749	0,498	0,498
МСН	29,45 ± 0,38	30,39 ± 0,60	30,11 ± 0,56	0,237	0,513	0,721	0,455
МСНС	364,75 ± 1,56	366,66 ± 2,99	367,52 ± 3,34	0,474	0,499	0,905	0,669
Лейкоциты	7,43 ± 0,25	7,36 ± 0,40	7,27 ± 0,61	0,811	0,261	0,258	0,447
Тромбоциты	254,68 ± 8,41	276,74 ± 11,18	262,53 ± 19,66	0,055	0,780	0,081	0,134
Время свертывания	3,97 ± 0,09	3,99 ± 0,25	4,07 ± 0,17	0,957	0,563	0,817	0,859
Нейтрофилы	60,04 ± 1,11	61,38 ± 2,97	59,77 ± 2,18	0,600	0,893	0,717	0,870
Лимфоциты	30,13 ± 0,90	30,00 ± 2,37	28,65 ± 1,74	0,807	0,274	0,763	0,580
Моноциты	7,07 ± 0,44	6,17 ± 0,80	8,67 ± 0,67	0,274	0,040	0,023	0,040
Базофилы	0,74 ± 0,07	0,51 ± 0,12	0,99 ± 0,32	0,227	0,796	0,221	0,419
Эозинофилы	2,01 ± 0,16	2,09 ± 0,33	1,92 ± 0,36	0,731	0,352	0,340	0,555

Примечание. P₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – межгрупповые сравнения, pK-U – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса.

При проведении сравнительной характеристики показателей лейкоформулы в заданных группах пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников при помощи сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса значимых отличий друг от друга не выделено, за исключением достоверного повышения моноцитов ($p = 0,04$), а также достоверного отличия количества моноцитов при сравнении пограничных и злокачественных опухолей яичников в выделенных нами группах пациенток.

Таблица 7 – Характеристика состояния периферической крови у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников в послеоперационном периоде

Показатели	Доброкачественные	Пограничные	Злокачественные	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	pK-У
НВ	120,63 ± 1,40	120,25 ± 3,35	115,44 ± 2,86	0,942	0,125	0,312	0,303
Эритроциты	4,05 ± 0,04	3,96 ± 0,11	3,81 ± 0,10	0,493	0,027	0,343	0,088
HCT	34,50 ± 0,42	34,45 ± 1,01	33,15 ± 0,85	0,915	0,202	0,322	0,416
MCV	81,07 ± 0,96	81,83 ± 1,22	81,12 ± 1,33	0,928	0,654	0,402	0,843
MCH	29,80 ± 0,39	30,19 ± 0,65	30,03 ± 0,47	0,947	0,989	0,933	0,997
MCHC	366,03 ± 1,54	366,09 ± 2,42	369,63 ± 2,65	0,654	0,256	0,451	0,493
Лейкоциты	9,23 ± 0,34	9,15 ± 0,61	10,48 ± 0,84	0,811	0,239	0,308	0,454
PLT	235,67 ± 7,73	277,50 ± 25,57	278,27 ± 19,20	0,031	0,023	0,853	0,018
Время свертывания	4,32 ± 0,37	3,75 ± 0,25	4,36 ± 0,17	0,319	0,926	0,029	0,201
Нейтрофилы	66,35 ± 1,24	69,11 ± 2,87	71,11 ± 2,87	0,160	0,086	0,534	0,123
Лимфоциты	23,94 ± 1,04	21,43 ± 2,39	19,31 ± 2,66	0,163	0,039	0,437	0,069
Моноциты	7,47 ± 0,37	7,15 ± 0,77	7,73 ± 0,73	0,830	0,969	0,835	0,973
Базофилы	0,72 ± 0,09	0,83 ± 0,13	0,57 ± 0,15	0,346	0,522	0,207	0,448
Эозинофилы	1,54 ± 0,17	1,54 ± 0,38	1,39 ± 0,35	0,512	0,547	0,687	0,707

Примечание. P₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – межгрупповые сравнения, p – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса.

3.2.2 Характеристика энергопластических процессов у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

При изучении белкового гомеостаза плазмы крови в до- и послеоперационном периоде в выделенных нами группах пациенток (Таблица 8) уровень общего белка при дооперационном обследовании варьировался в пределах нормы, а также при сравнительной характеристике между выделенными группами пациенток по морфологическому признаку достоверных различий не отмечено.

Таблица 8 – Биохимический анализ крови в до- и послеоперационном периоде (1-до операции, 2- после операции)

Показатели	Доброкачественные	Пограничные	Злокачественные	P ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	pK-У
Общий белок ¹	72,81 ± 0,52	73,59 ± 0,96	73,58 ± 1,02	0,651	0,394	0,831	0,669
Билирубин общий ¹	12,86 ± 0,50	13,98 ± 1,51	10,52 ± 0,49	0,456	0,012	0,003	0,011
Мочевина ¹	3,90 ± 0,09	4,22 ± 0,31	4,55 ± 0,20	0,528	0,008	0,133	0,027
Креатинин ¹	81,87 ± 0,97	84,04 ± 2,53	87,88 ± 3,00	0,732	0,222	0,599	0,477
K ¹ +	4,44 ± 0,11	4,52 ± 0,15	4,93 ± 0,21	0,413	0,062	0,104	0,121
Глюкоза ¹	4,53 ± 0,09	4,51 ± 0,14	5,05 ± 0,34	0,814	0,138	0,207	0,280
ПТИ ¹	106,22 ± 1,57	108,11 ± 4,74	107,31 ± 3,47	0,910	0,734	0,884	0,952
Фибриноген ¹	3,27 ± 0,10	3,88 ± 0,36	4,04 ± 0,26	0,137	0,005	0,495	0,013
МНО ¹	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,784	0,545	0,833	0,837
Общий белок ²	71,00 ± 0,00	69,00 ± 0,00	60,50 ± 2,63	0,157	0,060	0,157	0,086
Билирубин ²	8,75 ± 3,55	7,50 ± 0,00	7,93 ± 0,60	1,000	1,000	1,000	1,000
Мочевина ²	3,15 ± 0,15	2,00 ± 0,00	3,63 ± 0,42	0,221	0,355	0,157	0,235
Креатинин ²	81,00 ± 0,00	77,00 ± 0,00	95,25 ± 12,02	0,157	0,340	0,468	0,472
K ² +	4,10 ± 0,50	4,25 ± 0,35	4,13 ± 0,19	0,683	0,812	0,639	0,864
Глюкоза ²	3,77 ± 0,03	5,45 ± 0,35	4,47 ± 0,43	0,076	0,369	0,248	0,169
Na ² +	142,50 ± 2,50	144,00 ± 1,00	139,00 ± 3,11	0,683	0,481	0,165	0,369
ПТИ ²	112,50 ± 13,50	106,00 ± 5,00	102,33 ± 3,71	1,000	0,564	0,564	0,779
Фибриноген ²	3,65 ± 0,45	4,30 ± 0,00	3,65 ± 0,21	0,102	0,814	0,060	0,127

Примечание. P₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – межгрупповые сравнения, p – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса.

При дооперационном обследовании выявлено достоверное повышение общего билирубина в крови (p = 0,011), а также обнаружено достоверное отличие уровня билирубина при сравнении доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников в выделенных нами группах пациенток, в особенности при переходе из пограничного процесса в злокачественный (p = 0,003). В результатах послеоперационного обследования показатели общего

билирубина крови соответствуют норме; $p = 1,0$. Уровень содержания мочевины в крови при дооперационном обследовании тоже достоверно повышен ($p = 0,027$), и при межгрупповой оценке значимых различий не выявлено. В результатах послеоперационного обследования уровень мочевины крови в пределах нормы; $p = 0,235$. При оценке уровня содержания креатинина крови на дооперационном и послеоперационном этапах показатели варьировались в пределах нормы; $p = 0,472$.

При анализе минерального гомеостаза крови уровень содержания калия в сыворотке крови в результатах дооперационного и послеоперационного обследования также варьировался в пределах нормы; $p = 0,864$.

Содержание глюкозы в крови при оценке результатов до- и послеоперационного обследования варьировалось в пределах нормы; $p = 0,28$ и $p = 0,169$.

При оценке свертывающей системы крови протромбиновый индекс по Квику при дооперационном и послеоперационном обследовании варьировался в пределах нормы; $p = 0,779$. Уровень фибриногена по результатам дооперационного обследования достоверно повышен ($p = 0,013$), и при межгрупповой оценке мы видим значимые различия лишь при сравнении доброкачественного и злокачественного процесса; $p = 0,005$. По результатам послеоперационного обследования уровень фибриногена в пределах нормы; $p = 0,127$.

3.2.3 Характеристика показателей онкомаркера СА-125 у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников и наличия мутации BRCA-генов

Проведена оценка показателей титров опухолевых маркеров, в результате показатели разделились следующим образом (Рисунок 2): доброкачественные опухоли – $46,22 \pm 12,73$ ед./мл, пограничные опухоли – $73,50 \pm 25,26$ ед./мл и злокачественные опухоли – $312,54 \pm 115,83$ при норме титра до 35 ед./мл. При оценке количественных показателей титра СА-125 при доброкачественных опухолях показатели достоверно ниже.

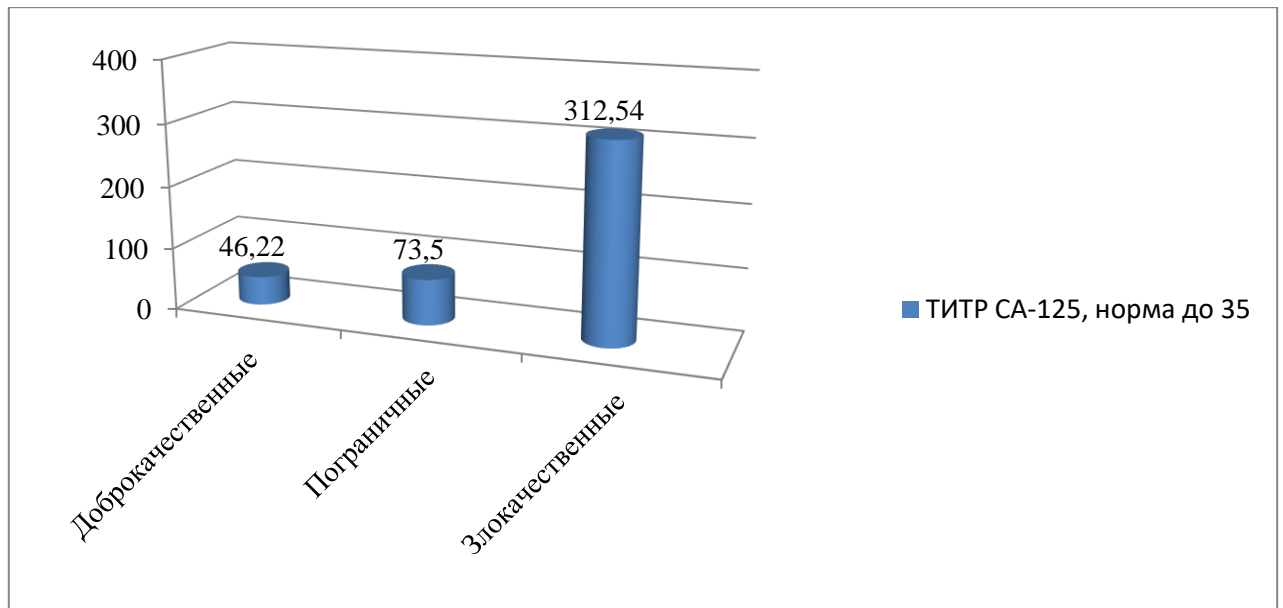


Рисунок 2 – Средние показатели титра СА-125 у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

В дальнейшем для определения значимости данного признака в заданной группе пациенток с диагностической точки зрения мы производим оценку титров опухолевых маркеров как качественного показателя (Рисунок 3). В результате мы получаем достоверное повышение титра са-125 ($p = 0,006$), что указывает нам на значимость данного диагностического признака и возможность его использования для ранней диагностики опухолевого процесса в яичниках.

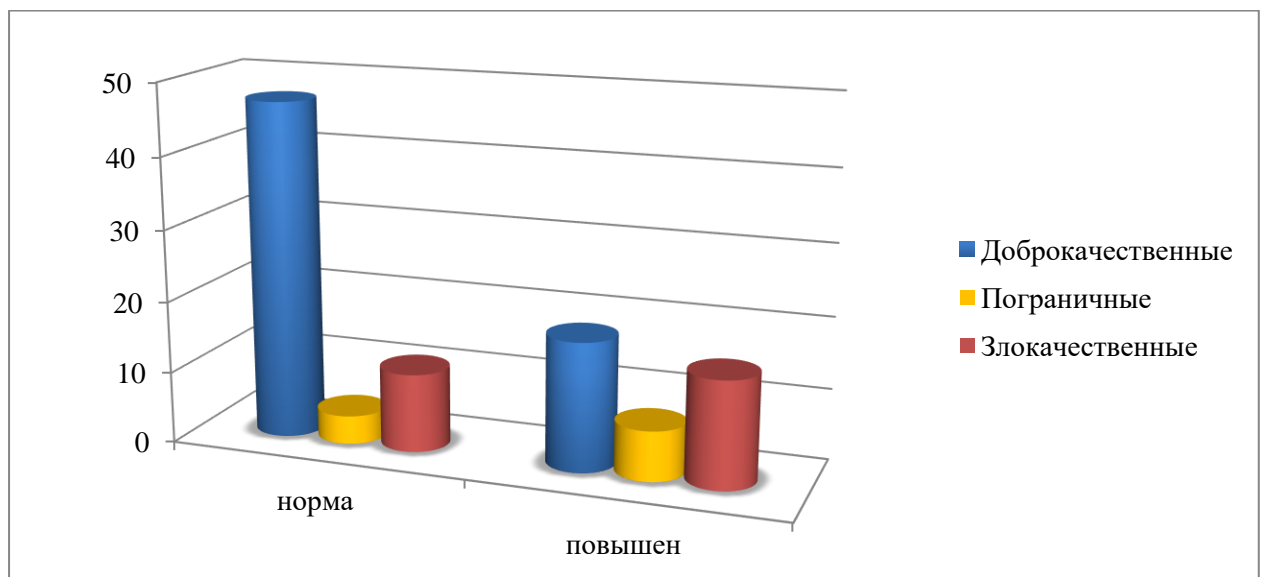


Рисунок 3 – Анализ качественных результатов (норма – повышен) титра СА-125 у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

В рамках исследования на наличие генетической мутации в генах BRCA 1 и 2 дали согласие на исследование лишь 9 пациенток (20,9 %) из группы со злокачественными заболеваниями яичников. У всех обследованных пациенток отсутствовало наличие мутаций в генах BRCA 1 и 2. Согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г., 7 пациенток имели серозную эпителиальную опухоль, 1 пациентка – эпителиальную эндометриоидную и 1 пациентка – опухоль стромы полового тяжа. В проведенной нами работе в группе пациенток репродуктивного возраста выявлено отсутствие наличия мутаций в генах BRCA 1 и 2.

3.2.4 Ультразвуковые характеристики образований яичников у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Проведена оценка ультразвуковых показателей у исследуемой группы, таких как: размеры и объем образования яичников, наличие свободной жидкости в малом тазу, тип строения опухоли (Таблица 9, Рисунок 4). При оценке опухолевого процесса в яичниках оценивались следующие критерии (Таблица 9): тип строения (солидный, кистозный или кистозно-солидный), одностороннее или билатеральное поражение яичников, размеры образований, наличие перегородок в структуре образования, оценка строения капсулы опухоли (а именно наличие разрастаний по внутренней или наружной поверхности капсулы, поверхность самой капсулы), наличие кровотока в образовании. Показатели скорости кровотока и индекса резистентности кровотока в опухоли рассмотрены отдельно (Таблица 10).

Размеры опухолей яичников у пациенток отличались в достаточно значимом диапазоне – максимальные размеры колебались от $77,26 \pm 6,94$ мм до $97,06 \pm 15,29$ мм. Прямой зависимости размера опухолевого образования от стадии опухолевого процесса в ходе исследования не было установлено. Объем опухолей придатков матки составил в группе пациенток с доброкачественными опухолями $599,06 \pm 128,18$ мл, в группе пациенток с пограничными опухолями $814,54 \pm 358,32$ мл и в группе пациенток со злокачественными опухолями $579,17 \pm 196,37$ мл ($p = 0,941$ по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса).

Таблица 9 – Ультразвуковая оценка опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Результат	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		хи ²	р	p1-2	p1-3	p2-3
Поражение яичника											
Поражен один яичник	82	81,2 %	13	54,2 %	37	86,0 %	14,56	0,006	0,012	0,649	0,010
Поражены оба яичника	14	13,9 %	5	20,8 %	2	4,7 %			0,596	0,188	0,099
Экстренно удалены придатки со стороны опухоли	5	5,0 %	6	25,0 %	4	9,3 %			0,007	0,550	0,170
Свободная жидкость в малом тазу											
Нет	85	84,2 %	16	66,7 %	37	86,0 %	17,80	0,007	0,095	0,983	0,121
Незначительное количество	16	15,8 %	4	16,7 %	2	4,7 %			0,840	0,117	0,230
Умеренное кол-во	–	–	3	12,5 %	3	7,0 %			0,004	0,040	0,757
Большое кол-во	–	–	1	4,2 %	1	2,3 %			0,425	0,669	0,756
Тип строения опухоли											
Солидная	1	1,0 %	2	8,3 %	5	11,6 %	28,26	<0,001	0,174	0,014	0,994
Кистозно-солидная	12	11,9 %	9	37,5 %	17	39,5 %			0,007	0,000	0,920
Кистозная	88	87,1 %	13	54,2 %	21	48,8 %			0,001	0,000	0,866
Наличие разрастаний по внутренней поверхности капсулы											
Нет	60	59,4 %	5	20,8 %	15	34,9 %	15,33	<0,001	0,002	0,012	0,352
Да	41	40,6 %	19	79,2 %	28	65,1 %			0,002	0,012	0,352
Наличие разрастаний на внешней поверхности капсулы											
Нет	97	96,0 %	24	100,0 %	39	90,7 %	3,30	0,192	0,723	0,384	0,316
Да	4	4,0 %	–	–	4	9,3 %			0,723	0,384	0,316
Наличие перегородок в образовании											
Нет	56	55,4 %	14	58,3 %	14	32,6 %	7,10	0,029	0,977	0,020	0,074
Да	45	44,6 %	10	41,7 %	29	67,4 %			0,977	0,020	0,074
Поверхность образования											
Ровная	80	79,2 %	17	70,8 %	23	53,5 %	9,78	0,008	0,539	0,003	0,261
Бугристая	21	20,8 %	7	29,2 %	20	46,5 %			0,539	0,003	0,261
Наличие кровотока в образовании											
Нет	56	55,4 %	6	25,0 %	5	11,6 %	30,66	<0,001	0,014	0,000	0,282
Да	18	17,8 %	9	37,5 %	23	53,5 %			0,067	0,000	0,316
Единичные цветковые локусы	27	26,7 %	9	37,5 %	15	34,9 %			0,424	0,429	0,958

Примечание. p1-2, p2-3, p1-3 – межгрупповые сравнения, р – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса.

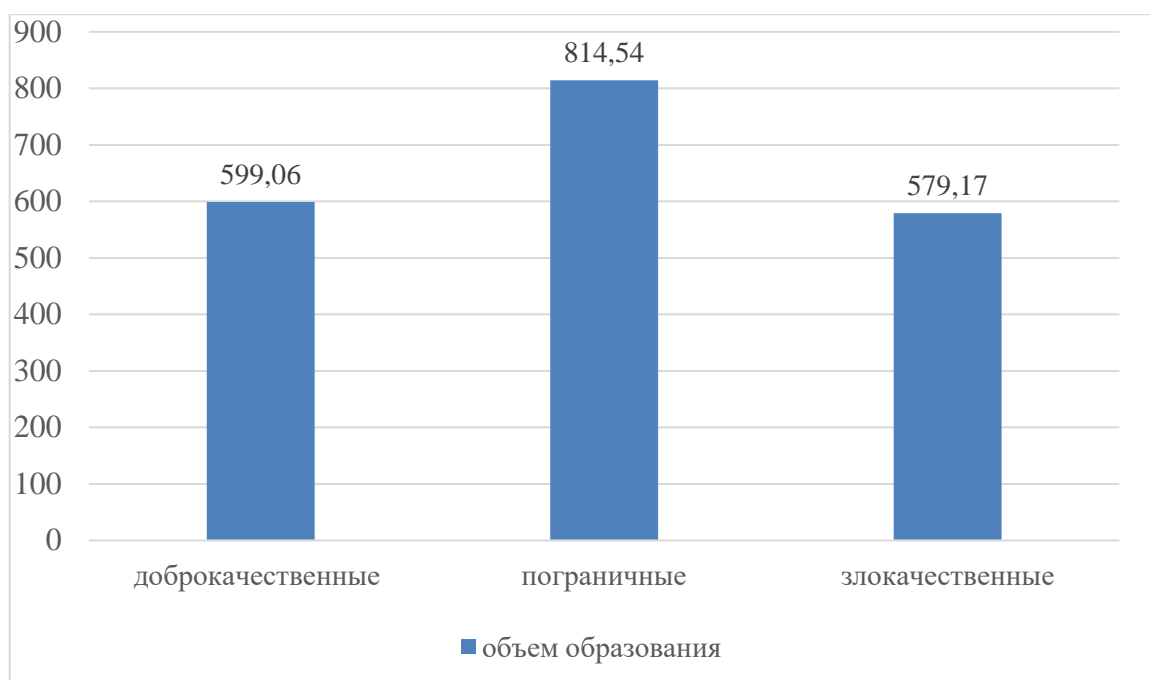


Рисунок 4 – Объем опухоли яичников (мл) у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников (межгрупповые сравнения $p_{1-2} = 0,965$, $p_{2-3} = 0,844$, $p_{1-3} = 0,727$)

При оценке эхографической картины проведена оценка стороны поражения (однј- или двустороннее), количество пациенток составило: 96 пациенток с доброкачественными опухолями, 18 с пограничными и 39 со злокачественными. В группе пациенток с доброкачественными опухолями одностороннее поражение выявлено у 81,2 %, двустороннее – у 13,9 %; в группе пациенток с пограничными опухолями одностороннее поражение у 54,2 %, двустороннее – у 20,8 %; в группе пациенток со злокачественными опухолями одностороннее поражение у 86 % и двустороннее поражение у 4,7 %. В отдельную группу выделены 15 пациенток (39,3 %) экстренно пролеченных в гинекологических стационарах общего профиля с последующим пересмотром гистологических микропрепаратов в ГБУЗ СОКОД.

Проведена оценка наличия свободной жидкости в малом тазу для каждого вида опухолей согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г. Для доброкачественных опухолей свободная жидкость в малом тазу в незначительном количестве наблюдалась у 16 пациенток (15,8 %), у пограничных – у 4 (16,7 %) и у злокачественных – у 2 (4,7 %); свободная жидкость в малом тазу в умеренном

количестве наблюдалась у 3 (12,5 %) пациенток с пограничными опухолями и у 3 (7 %) – со злокачественными; свободная жидкость в малом тазу в большом количестве выявлена у 1 (4,2 %) пациентки с пограничными опухолями и у 1 (2,3 %) – со злокачественными.

По эхологической структуре все опухоли яичников были разделены на 3 типа строения: кистозная, кистозно-солидная и солидная. На группу пациенток с кистозными образованиями пришлось 72,6 %. Данный вид опухолей характеризовался наличием округлого образования с четкими и ровными контурами, анэхогенной структуры с единичными или множественными перегородками и отсутствием разрастаний по внутренней капсуле. Доля женщин с опухолями кистозно-солидной структуры составила 22,6 %. Эти образования отличались округлой формой, с достаточно четкими границами и ровными контурами, анэхогенной структурой с наличием перегородок или образованиями, с эхогенными включениями по внутренней поверхности капсулы образования и на перегородках. В дополнение данные образования характеризовались наличием солидного компонента правильной или неправильной формы. Группа пациенток с опухолями солидной структуры составила 4,8 % и характеризовалась наличием округлой либо неправильной формы образования с достаточно четкими, неровными контурами, сниженной эхогенностью или образования с наличием единичных анэхогенных включений округлой формы.

Произведена оценка поверхности капсулы образований яичников (ровная или бугристая), а также наличия разрастаний на внешней и внутренней поверхности. Для пациенток с доброкачественными опухолями у 41 (40,6 %) наблюдалось наличие разрастаний на внешней поверхности капсулы и у 4 пациенток (4 %) – внутренней поверхности капсулы. В группе пациенток с пограничными опухолями не выявлено разрастаний на внешней поверхности капсулы, и у 19 (79,2 %) зарегистрированы разрастания на внутренней поверхности капсулы. В группе пациенток со злокачественными опухолями у 28 (65,1 %) наблюдалось наличие разрастаний на внешней поверхности капсулы и у 4 пациенток (9,3 %) – на внутренней поверхности капсулы. Поверхность

капсулы в группе пациенток с доброкачественными опухолями характеризовалась ровной поверхностью у 80 (79,2 %) и у 21 (20,8 %) – бугристой поверхностью. В группе пациенток с пограничными опухолями характеризовалась ровной поверхностью у 17 (70,8 %) и у 7 (29,2 %) – бугристой поверхностью. В группе пациенток со злокачественными опухолями 23 (53,5 %) и 20 (46,5 %) соответственно.

Использование доплерографии позволяет выявить ряд особенностей кровоснабжения опухоли, благодаря которым мы можем своевременно диагностировать неопластический процесс в опухоли яичников, что особенно важно для своевременного принятия решения о тактике ведения для пациенток в репродуктивном возрасте. В проведенном нами исследовании оценка кровотока в опухоли яичников проводилась в несколько этапов.

I этап – наличие кровотока в выделенных согласно морфологической классификации ВОЗ группах, согласно которому пациентки разделились следующим образом: в группе пациенток с доброкачественными опухолями яичников у 17,8 % регистрировалось наличие кровотока и у 26,7 % – единичные цветовые локусы в режиме ЭД; в группе пациенток с пограничными опухолями у 37,5 % наблюдалось наличие кровотока и у 37,5 % – единичные цветовые локусы в режиме ЭД; в группе пациенток со злокачественными опухолями у 53,5 % фиксировалось наличие кровотока и у 15 34,9 % – единичные цветовые локусы в режиме ЭД ($\chi^2 = 30,66$, $p < 0,001$).

II этапом произведена более детальная оценка кровотока в выявленном опухолевом образовании (Таблица 10). Произведена оценка скорости кровотока в выявленном опухолевом образовании, и обнаружено, что при злокачественных процессах определяется самая высокая скорость кровотока в образовании ($p < 0,001$). Произведена оценка индекса резистентности опухолевого кровотока; согласно выделенным нами группам, самые высокие индексы резистентности выявлены в группе пациенток со злокачественными опухолями ($p < 0,001$). Скорость кровотока и индекс резистентности имели коэффициент корреляции Спирмена = 0,98 ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Особенности кровотока в опухолях яичников у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Показатели	Доброкачественные	Пограничные	Злокачественные	p1-2	p1-3	p2-3	p
v, см/сек	1,45 ± 0,40	4,58 ± 1,44	6,34 ± 1,17	0,007	<0,001	0,261	<0,001
RI	0,08 ± 0,02	0,21 ± 0,06	0,26 ± 0,04	0,013	<0,001	0,319	<0,001

Примечание. P1-2, p2-3, p1-3 – межгрупповые сравнения, p – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскел – Уоллиса.

3.3 Морфологический характер опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

По результатам хирургического лечения, согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 года, типы опухолей (Рисунок 5) распределились следующим образом: 69,05 % эпителиальные (116), из которых 20,17 % злокачественные (35); 19,83 % пограничные (23); 50 % доброкачественные (58). На опухоли стромы полового тяжа пришлось 5,36 % (9), из которых 33,3 % злокачественные (3); одна или 11,1 % пограничная; 55,6 % доброкачественные (5). Герминоклеточные опухоли составили 20,8 % (35), из них 14,3 % (5) злокачественные и 85,7 % (30) доброкачественные. Опухолевидные образования, на которые пришлось 4,76 %, представляют собой 8 доброкачественных образований, а именно 2 фолликулярные кисты, 4 кисты желтого тела и 2 параовариальные кисты. Данные образования включены в план оперативного лечения в ГБУЗ СОКОД в результате отсутствия регресса в течение трех менструальных циклов, подозрения на озлокачествление процесса по результатам ультразвукового исследования, больших размеров образования и повышения титра СА-125.

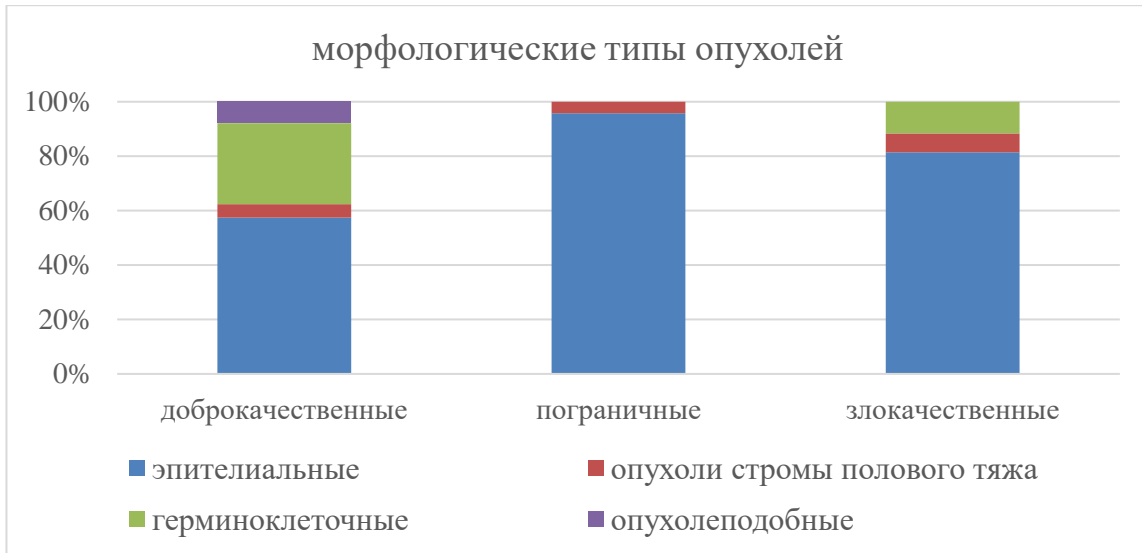


Рисунок 5 – Морфологические типы опухолей яичников у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Среди эпителиальных опухолей (Рисунок 6): серозные – 78 (67,24 %), из них доброкачественные – 38 (32,77 %), пограничные – 13 (11,2 %), злокачественные – 27 (23,27 %); муцинозные – 16 (13,8 %), из них 9 (7,76 %) – доброкачественные, 5 (4,3 %) – пограничные и 2 (1,74 %) – злокачественные; эндометриоидные – 28 (24,14 %), из них 18 (15,54 %) – доброкачественные, 5 (4,3 %) – пограничные и 5 (4,3 %) – злокачественные; смешанные – 4 (3,45 %), из них 3 (2,59 %) – доброкачественные и 1 (0,86 %) – злокачественная.



Рисунок 6 – Морфологический характер эпителиальных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Таким образом, среди женщин репродуктивного возраста преобладают пациентки с эпителиальными (серозными) опухолями и герминогенноклеточными образованиями.

3.4 Проведенное хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста

Результаты проведенного хирургического лечения выглядят следующим образом: лапаротомия произведена 115 пациенткам, или 69 %, лапароскопия – 53 женщинам, или 31 %. По результатам интраоперационной гистологической диагностики (Рисунок 7) женщинам с доброкачественными опухолями придатков матки объем хирургического вмешательства распределился следующим образом: цистэктомия произведена 52 пациенткам, или 51,5 %; 31 женщине, или 30,7 % выполнена аднексэктомия; аднексэктомия и резекция коллатерального яичника выполнена у 6 женщин, или 5,9 %; экстирпация матки с придатками произведена 12 пациенткам, или 11,9 % от числа прооперированных.

Результаты оперативного лечения пациенток с пограничными опухолями яичников: аднексэктомия произведена в 6 случаях и составила 25 %, аднексэктомия и резекция коллатерального яичника – в 10 случаях, или 41,7 %, на экстирпацию матки с придатками, резекцию большого сальника и биопсию брюшины пришлось 8 случаев, или 33,3 %.

Несколько иная картина наблюдалась в группе пациенток со злокачественными новообразованиями: аднексэктомия и резекция коллатерального яичника выполнена у 8 женщин, или в 18,6 % случаев; ампутация матки с придатками – у 2 человек (4,65 %); ампутация матки с придатками, резекция большого сальника и биопсия брюшины – у 6 пациенток, или в 13,95 %; экстирпация матки с придатками произведена у одной женщины, что составило 2,3 %, экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника и биопсии брюшины подверглись 26 пациенток или 60,5 %. Сведения

по общему объему выполненных хирургических вмешательств представлены на Рисунке 7.

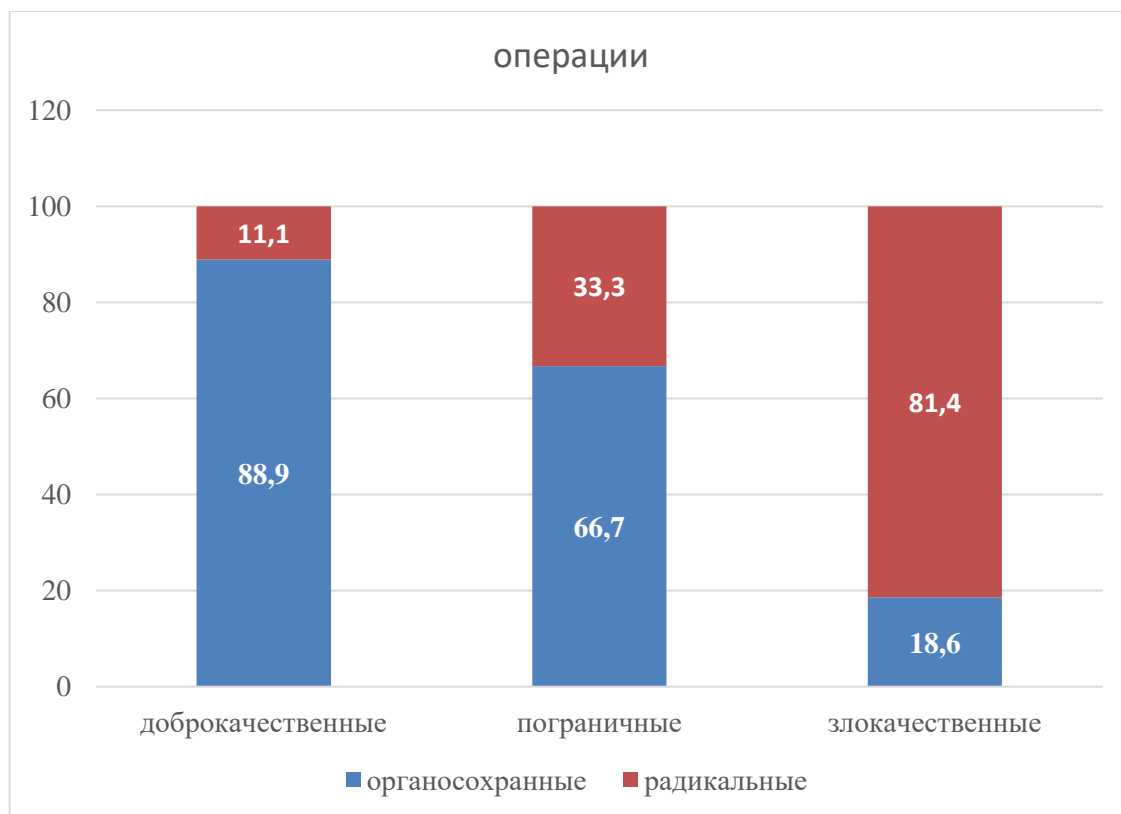


Рисунок 7 – Объем хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Таблица 11 – Частота рецидивов при проведении органосохранного объема лечения и радикального объема хирургического лечения спустя 5 лет после оперативного лечения

Тип опухоли	Органосохранный объем хирургического лечения		Радикальный объем хирургического лечения	
	Рецидив есть	Рецидива нет	Рецидив есть	Рецидива нет
Доброкачественные	3	85	1	12
Пограничные	3	12	2	7
Злокачественные	2	7	5	29
Итого	8	104	8	48
р	0,013		0,628	

Таким образом, в результате проведенного лечения органосохранные операции в репродуктивном возрасте произведены у 88,9 % женщин с доброкачественными опухолями, у 66,7 % пациенток с пограничными опухолями и у 18,6 % пациенток с ранними стадиями рака яичника. Это возможно при соблюдении персонифицированного подхода, полноценного и качественного исследования коллатерального яичника, лимфоузлов малого таза в ходе операции, обязательном интраоперационном цитологическом и гистологическом исследовании материала.

При контрольном обследовании спустя 5 лет после оперативного лечения рецидивы выявлены у 16 женщин из 168 обследованных (Таблица 11). У пациенток, прооперированных органосохранным объемом операций, частота рецидивов опухолей при пограничных и злокачественных опухолях была выше по сравнению с пациентками с доброкачественными опухолями ($p = 0,013$).

Глава 4 МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА В ЯИЧНИКАХ

На данный момент в работах современных авторов ведется разработка всевозможных алгоритмов ранней диагностики по разным нозологиям [70; 25], в том числе и алгоритмов ранней диагностики неопластического процесса в образовании яичников [15]. Дополнительная оценка степени риска и расчет по предлагаемой шкале позволяют врачу быстро, удобно и точно определить вероятность риска озлокачествления опухолевого процесса в яичниках с целью своевременного и по возможности органосохранного лечения. Разработка новых способов, основанных на математическом методе с применением логистической регрессии в оценке групп риска развития опухолевого процесса у пациенток репродуктивного возраста, позволяет добиться большей точности в диагностике злокачественного процесса в яичниках, а также не требует выполнения большого количества длительных и дорогостоящих диагностических манипуляций. Разработка диагностических алгоритмов помогает сориентироваться в тактике ведения пациентки, а также помочь врачу своевременно назначить дооперационное обследование и направить пациентку в онкологический или гинекологический стационар, предупредить прогрессирование патологии и развитие осложнений и, что особенно важно для пациенток в репродуктивном возрасте, при правильной оценке степени риска выполнить органосохранный объем хирургического лечения [70].

4.1 Формирование статистической гипотезы

Многомерный математический анализ – это статистическая процедура, которая поможет оценить вероятность развития неблагоприятных опухолевых процессов в яичниках по взаимосвязи между различными переменными:

анамнезом, наличием экстрагенитальных заболеваний, клиническим анализом крови, биохимическим анализом крови, показателями онкомаркера СА-125 и данными ультразвукового исследования.

Проведенный нами анализ мы разделили на два этапа. На первом этапе были рассмотрены различные подходы и разработаны диагностические алгоритмы прогнозирования пограничных или злокачественных опухолей у женщин с образованиями яичников. На втором этапе предстояло решить, как можно среди этих 67 женщин (группа пациенток со злокачественными и пограничными опухолями) выделить группы повышенного риска злокачественных новообразований. Исходно мы применяли одномерные подходы, а затем – многомерные подходы.

В проведенной нами работе статистическая обработка данных является инструментом для обоснования выводов, касающихся интересующей нас популяции (в данном случае прогнозирования в группе пациенток с образованиями в яичниках вероятности злокачественной и пограничной опухоли) на основе анализа репрезентативной (представительной) выборки из этой популяции. Для изучения эффективности какого-либо предрасполагающего фактора или метода диагностики невозможно собрать данные на всех пациентов, когда-либо ей подвергавшихся. Вместо этого подбирается и анализируется репрезентативная выборка. Если данная выборка обладает достаточной статистической мощностью и анализ выполнен корректно, то полученные данные могут быть экстраполированы на весь контингент больных, которым данные признаки и методы характерны. При этом любой статистический анализ допускает, что обнаруженные (или не обнаруженные) закономерности до известной степени могут оказаться случайными.

Задачу прогнозирования было решено разделить на два этапа:

- На первом этапе предсказывался риск пограничных или злокачественных опухолей;
- На втором этапе предсказывался риск злокачественных опухолей по сравнению с пограничными.

В качестве математического метода для решения этих задач классификации применяли логистическую регрессию.

4.2 Этап I. Оценка риска наличия пограничных или злокачественных опухолей по сравнению с доброкачественными опухолями яичников у женщин репродуктивного возраста

На данном этапе мы применяем регрессионный анализ, целью которого является поиск таких комбинаций (независимых признаков), которые «лучше» (более высокое значение коэффициента детерминации R^2 , меньших значений дисперсии ошибок и т. д.) прогнозируют значение зависимого признака.

По данным литературы, известно, что ультразвуковые данные обладают определенной диагностической ценностью, поэтому первоначально была изучена их прогностическая способность в одномерных моделях (Таблица 12). В Таблице 12 приведены экспоненциальные коэффициенты регрессии, трактуемые как отношения шансов (ОШ), а также их 95 % ДИ.

При анализе полученных данных одномерной логистической модели факторами риска пограничных или злокачественных опухолей по данным ультразвукового исследования и по данным опухолевого маркера СА-125 мы видим «значимые» факторы риска (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим), такие как: тип строения опухоли (солидная и кистозно-солидная), наличие цветковых локусов в образовании яичника, повышение СА-125, наличие разрастаний на внутренней поверхности капсулы и бугристая поверхность капсулы опухоли, а также увеличение индекса резистентности и скорости кровотока в образовании.

Следует отметить, что у показателей кровотока сильно различался масштаб измерений: скорость кровотока изменялась от 0 до 26 см/сек, а RI – от 0 до 1. Для удобства сопоставления их вклада дополнительно рассчитаны ОШ для RI при увеличении не на 1,0, а на 0,1.

Таблица 12 – Факторы риска пограничных или злокачественных опухолей по данным ультразвукового исследования и по опухолевому маркеру в одномерных логистических моделях

Фактор риска	Градации фактора риска	ОШ (95 % ДИ)	P
Свободная жидкость в малом тазу	Есть по сравнению с нет	1,40 (0,63–3,11)	0,404
Тип строения опухоли:	Кистозная, референс	1	–
	Солидная	18,12 (2,15–152,81)	0,008
	Кистозно-солидная	5,61 (2,54–12,36)	<0,001
Наличие разрастаний по внутренней капсуле	Есть по сравнению с нет	3,44 (1,78–6,63)	<0,001
Наличие перегородок	Есть по сравнению с нет	1,73 (0,93–3,24)	0,084
Наличие кровотока в образовании	Нет, референс	1	
	Да	9,05 (3,80–21,53)	<0,001
	Единичные цветовые локусы	4,53 (1,94–10,57)	<0,001
Поверхность капсулы	Бугристая по сравнению с ровной	2,57 (1,30–5,10)	0,007
Поражение яичника	Поражен один яичник, референс	1	–
	Поражены оба яичника	0,82 (0,31–2,17)	0,689
	Экстренно удалены придатки со стороны опухоли	3,28 (1,06–10,15)	0,039
Объем образования, мл	Увеличение на 1	1,00 (1,00–1,00)	0,763
Объем матки, мл	Увеличение на 1	1,00 (0,98–1,01)	0,696
v, см/сек	Увеличение на 1	1,14 (1,07–1,22)	<0,001
Ri1	Увеличение на 1	15,47 (4,01–59,60)	<0,001
Ri1*	Увеличение на 0,1	1,32 (1,15–1,50)	<0,001
СА-125	В норме, референс	1	–
	Повышен	3,83 (1,63–8,98)	0,002
	Нет данных	2,61 (1,23–5,56)	0,013

Примечание: каждый фактор риска в данной таблице следует рассматривать в отдельности, поскольку это одномерные модели.

Далее с помощью многомерного регрессионного анализа мы рассчитываем диагностические модели ранней диагностики опухолевого процесса в яичниках (Таблица 13).

Модель 1. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования.

При анализе полученных данных многомерного регрессионного анализа ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования факторами риска пограничных или злокачественных опухолей являются (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим) такие, как: тип строения опухоли (солидная и кистозно-солидная), наличие разрастаний на внутренней поверхности капсулы и наличие кровотока в образовании.

Таблица 13 – Модель 1. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	p
Тип строения:	кистозная, референс	0	1	–
	Солидная	3,23	25,34 (2,79–229,80)	0,004
	кистозно-солидная	1,30	3,67 (1,55–8,68)	0,003
Наличие разрастаний по внутренней капсуле	да по сравнению с нет	0,81	2,26 (1,04–4,92)	0,041
Наличие кровотока в образовании	да по сравнению с нет	0,66	1,93 (1,24–3,00)	0,004
Константа	–	–1,97	–	<0,001

Примечание. В этой и последующих таблицах фактор риска рассматриваем во всей их совокупности, поскольку это многомерные регрессии.

При оценке результатов расчетов мы берем за пороговую вероятность 0,3, или 30 %, так как при данном значении мы получаем наиболее качественные показатели чувствительности и специфичности. При результате расчетов, равном

30 и более процентов, риск озлокачествления опухоли яичника оценивают как высокий; при результате расчетов менее 30 процентов риск озлокачествления оценивают как низкий.

Качество прогноза (при пороговой вероятности 0,3):

Чувствительность – 85 %;

Специфичность – 58 %.

На примере этой модели поясним, как осуществляется расчет вероятности для конкретной пациентки. В общем виде уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$\ln(p/(1-p)) = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 \dots + b_k \cdot X_k . \quad (1)$$

где p – вероятность исхода (пограничная или злокачественная опухоль в данном случае);

b_0 – константа;

b_1 – b_k – коэффициенты, или параметры модели, которые оцениваются статпакетом с помощью метода максимального правдоподобия;

X_1 – X_k – изучаемые факторы риска, или предикторы.

В рассматриваемой модели все предикторы номинальные (то есть нельзя сказать, что одна градация признака больше или меньше, чем другая, мы можем говорить, что они отличаются). Одну категорию признака мы принимали за референс (наиболее благоприятное значение, как правило), и все другие градации сравнивались с ней. Значения градаций предикторов (иксы в уравнении) равны единице.

На основе модели множественной логистической регрессии с пошаговым исключением потенциальных предикторов разработана шкала оценки риска злокачественных новообразований яичников и пограничной опухоли яичника. В данной шкале используются три показателя по данным ультразвукового исследования (Таблица 14) и два показателя по данным анамнеза.

Данный способ является достаточно точным, т. к. основан на математическом методе с применением логистической регрессии в оценке групп риска развития опухолевого процесса у пациенток репродуктивного возраста.

Способ не требует выполнения большого количества длительных и дорогостоящих диагностических манипуляций. Данный способ помогает клиническому врачу при необходимости быстро и точно сориентироваться в тактике ведения пациентки, т.к. чем выше процент степени риска или сумма набранных баллов свыше 4 баллов, тем больше вероятность озлокачествления опухоли в яичниках.

Таблица 14 – Шкала оценки риска озлокачествления опухоли яичника для пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Фактор риска и его градации	Баллы
1. Тип строения опухоли	
Кистозная	0
Солидная	3,3
Кистозно-солидная	1,0
2. Наличие разрастаний во внутренней капсуле образования	
Нет	0
Есть	1
3. Индекс резистентности (RI)	
0	0
0,01-0,33	1,3
0,34-0,66	1,7
0,67-1,00	2,2
4. Метроррагия	
Нет	0
Есть	1,7
5. Возраст менархе	
10–11 лет	0,10
12–14 лет	0
15–16 лет	1,7

Примеры расчета

Пациентка А с кистозной формой строения образования, отсутствием разрастаний во внутренней поверхности капсулы и отсутствием кровотока:

1) рассчитываем промежуточную величину z:

$$z = -1,97 + 0 \times 1 \text{ (киста, референс кат.)} + 0,81 \times 0 \text{ (нет разрастаний)} + 0,66 \times 0 \text{ (нет кровотока)} = -1,97;$$

2) рассчитываем вероятность плохого исхода:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z));$$

$$\exp(-1,97) = 0,1387;$$

$$p = 0,1387 / (1 + 0,1387) = 0,12 = 12 \%.$$

Вероятность исхода – ниже пороговой (0,3), следовательно, опасений нет.

Пациентка Б с кистозно-солидной формой образования, наличием разрастания по внутренней капсуле и отсутствием кровотока:

1) рассчитываем промежуточную величину z:

$$z = -1,97 + 1,30 \times 1 \text{ (кист-солидная)} + 0,81 \times 1 \text{ (нет разрастаний)} + 0,66 \times 0 \text{ (нет кровотока)} = 0,145;$$

2) рассчитываем вероятность плохого исхода:

$$p = \exp(z) / (1 + \exp(z));$$

$$\exp(0,145) = 1,156;$$

$$p = 1,156 / (1 + 1,156) = 0,54 = 54 \%.$$

Вероятность исхода – выше пороговой, следовательно, риск велик (Рисунок 8).

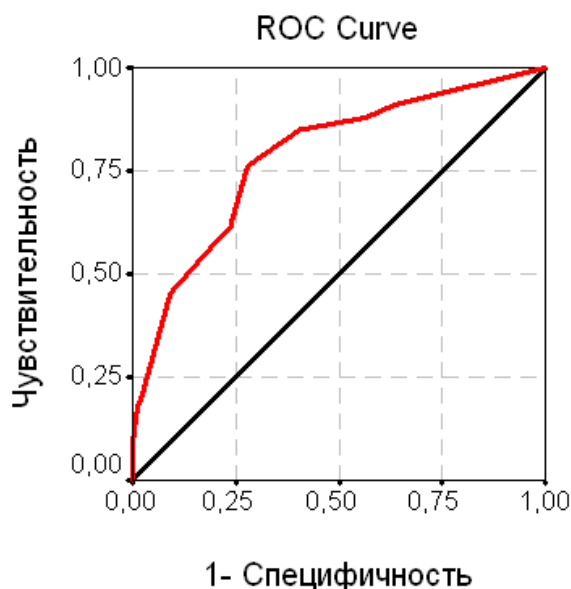


Рисунок 8 – Модель 1. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования

Модель 2. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока.

В данной модели (Таблица 15) рассчитываются наиболее значимые факторы риска, но кровотоков в более дифференцированном виде (значение да/нет мы заменяем на три градации). В этом случае третий предиктор, как в модели 1, уже стал излишним.

Таблица 15 – Модель расчета ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	p
Тип строения:	Кистозная, референс	0	1	0,002
	Солидная	3,09	21,87 (2,32–206,41)	0,007
	Кистозно-солидная	1,16	3,19 (1,32–7,71)	0,010
Наличие кровотока в образовании	Нет, референс	0	1	<0,001
	Да	1,86	6,43 (2,42–17,12)	<0,001
	Единичные цветковые локусы	1,54	4,68 (1,88–11,65)	0,001
Константа	–	-1,95	–	<0,001

При исследовании полученных данных многомерного регрессионного анализа ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока факторами риска являются (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим) такие как: солидный тип строения опухоли, наличие кровотока в образовании, единичные цветковые локусы и кистозно-солидная структура образования.

Качество прогноза при пороговой вероятности 0,3:

Чувствительность – 87 %;

Специфичность – 55 % (Рисунок 9).

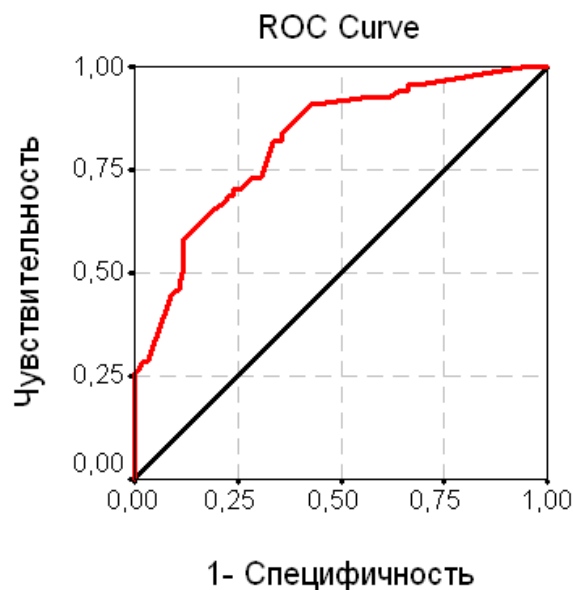


Рисунок 9 – Модель 2. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока

Модель 3. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования без оценки скоростей кровотока и анамнестическим данным.

В качестве анамнестических данных рассматривались возраст менархе, паритет, перенесенные и имеющиеся в наличии гинекологические и экстрагенитальные заболевания, а также в данную модель вошла наследственность (Таблица 16). В число потенциальных предикторов не входили такие известные факторы риска, как любое онкологическое заболевание в анамнезе и предшествующая полихимиотерапия, чтобы они не «забили» более «слабые» факторы риска. А также в поражении яичников присутствует пункт одно- или двустороннего поражения яичников, но при клинической оценке мы не считаем данный фактор благоприятным.

Таблица 16 – Модель расчета ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования без оценки скоростей кровотока и анамнестическим данным

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Тип строения:	Кистозная, референс	0	1	–
	Солидная	3,47	32,12 (3,27–315,41)	0,003
	Кистозно-солидная	1,54	4,64 (1,84–11,74)	0,001
Наличие разрастаний по внутренней капсуле	Да по сравнению с нет	0,95	2,60 (1,12–6,02)	0,026
Наличие кровотока в образовании	Да по сравнению с нет	0,78	2,18 (1,33–3,56)	0,002
Поражение яичника	Поражен один яичник	0	1	0,084
	Поражены оба яичника	–1,17	0,31 (0,09–1,11)	0,072
	Экстренно удалены придатки со стороны опухоли	0,67	1,95 (0,51–7,50)	0,330
Метроррагия	Да по сравнению с нет	1,89	6,61 (1,08–40,60)	0,041
Наследственность	Да по сравнению с нет	0,95	2,58 (0,97–6,87)	0,058
Константа	–	–5,27	–	<0,001

При исследовании полученных данных многомерного регрессионного анализа ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования без оценки скоростей кровотока и анамнестическим данным факторами риска являются (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим) такие, как: солидный тип строения опухоли, наличие метроррагии, кистозно-солидная структура опухоли, наличие разрастаний по внутренней поверхности капсулы и наличие кровотока в образовании.

Качество прогноза при пороговой вероятности 0,3:

Чувствительность – 84 %;

Специфичность – 64 % (Рисунок 10).

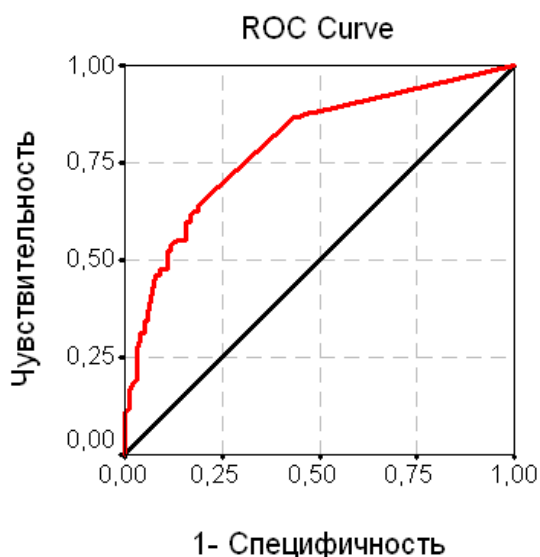


Рисунок 10 – Модель 3. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования без оценки скоростей кровотока и анамнестическим данным

Модель 4. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым включением предикторов).

При построении данной модели ко всем имеющимся потенциальным предикторам добавляем еще и количественные признаки по кровотоку в образовании и титр СА-125 (Таблица 17, Рисунок 11).

Из Таблицы 17 видим, что с появлением данных о кровотоке из модели «ушли» качественные факторы риска, такие как наследственность и метроррагия.

При исследовании полученных данных многомерного регрессионного анализа ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока (количественные признаки по кровотоку), анамнестическим данным и данных титра СА-125, при способе построения с пошаговым включением предикторов факторами риска являются (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим) такие, как: солидный тип строения опухоли, увеличение индекса резистентности на 1, кистозно-солидная структура опухоли и наличие кровотока в образовании.

Таблица 17 – Модель расчета ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым включением предикторов)

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Тип строения:	Кистозная, референс	0	1	–
	Солидная	3,46	31,69 (3,16–318,11)	0,003
	Кистозно-солидная	1,23	3,40 (1,32–8,77)	0,011
Наличие кровотока в образовании	Да по сравнению с нет	0,98	2,68 (1,56–4,58)	<0,001
RII	Увеличение на 1	2,23	9,34 (1,92–45,49)	0,006
Константа	–	–2,35	–	<0,001

Качество прогноза при пороговой вероятности 0,4:

Чувствительность – 87 %;

Специфичность – 59 % (Рисунок 11).

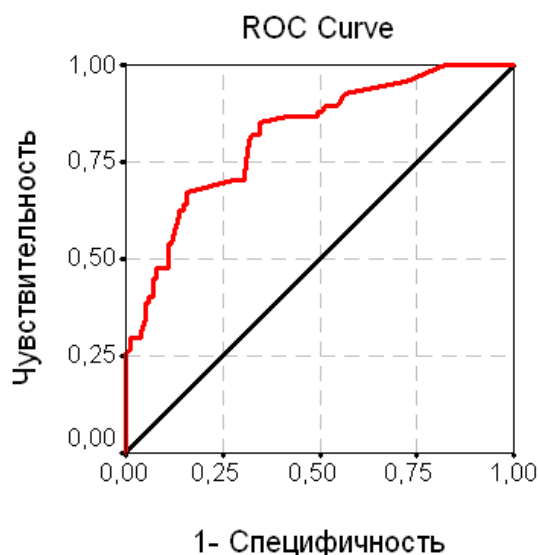


Рисунок 11 – Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым включением предикторов)

Модель 5. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым *исключением* предикторов).

Эта модель получена из того же набора потенциальных предикторов, что и предыдущая, отличия заключаются лишь в способе построения (Таблица 18). Известно, что при пошаговом удалении обычно в модель входит большее число факторов риска. Действительно, в Таблице 18 появились такие факторы риска, как: гиперплазия эндометрия и возраст полового созревания с уровнями значимости чуть выше критических, что в принципе допустимо для моделей.

Таблица 18 – Модель расчета ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым исключением предикторов)

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Тип строения:	Кистозная, референс	0	1	–
	Солидная	3,35	28,41 (2,65–303,94)	0,006
	Кистозно-солидная	1,28	3,60 (1,34–9,66)	0,011
Наличие кровотока в образовании	Да по сравнению с нет	1,00	2,72 (1,55–4,78)	<0,001
Гиперплазия эндометрия	Да по сравнению с нет	0,84	2,31 (0,97–5,54)	0,060
RI1	Увеличение на 1	2,32	10,20 (1,99–52,19)	0,005
Возраст менархе	Увеличение на 1	0,32	1,38 (0,98–1,94)	0,062
Константа	–	–6,77	–	0,004

При исследовании полученных данных многомерного регрессионного анализа ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока (количественные признаки по кровотоку), анамнестическим данным и данным титра СА-125, при способе построения с пошаговым исключением предикторов факторами риска являются (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим) такие, как: солидный тип строения опухоли, увеличение индекса резистентности на 1, кистозно-солидная структура опухоли и наличие кровотока в образовании, кистозно-солидное строение образования, наличие гиперплазии эндометрия и увеличение возраста менархе.

Качество прогноза при пороговой вероятности 0,3 в данной модели составили:

Чувствительность – 87 %;

Специфичность – 68 %.

Модель 6. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым исключением предикторов).

При построении данной модели, в отличие от модели 5, качественное описание кровотока убрали и возраст начала менархе перевели в качественные градации (Таблица 19). Возраст полового созревания был представлен не как количественный признак, а как порядковый с тремя градациями: 10–11 лет, 12–14, 15–16, средняя из которых была взята за референс.

При исследовании полученных данных многомерного регрессионного анализа ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока (количественные признаки по кровотоку),

анамнестическим данным и данным титра СА-125 при способе построения с пошаговым исключением предикторов факторами риска являются (отсортированы по силе влияния от наибольших к наименьшим) такие, как: солидный тип строения опухоли, увеличение индекса резистентности на 1, наличие метроррагии, позднее менархе (15–16 лет), наличие разрастаний на внутренней поверхности капсулы, кистозно-солидная структура образования.

Таблица 19 – Модель расчета ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям (способ построения: с пошаговым исключением предикторов)

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Тип строения:	Кистозная, референс	0	1	
	Солидная	3,30	27,24 (2,92–254,13)	0,004
	Кистозно-солидная	0,99	2,70 (1,07–6,83)	0,036
Наличие разрастаний по внутренней капсуле	Да по сравнению с нет	1,00	2,72 (1,18–6,23)	0,018
Метроррагия	Да по сравнению с нет	1,74	5,72 (1,04–31,40)	0,045
RI	Увеличение на 1	2,21	9,10 (1,93–42,90)	0,005
Возраст менархе	12–14 лет	0	1	–
	10–11 лет	0,10	1,11 (0,34–3,56)	0,863
	15–16 лет	1,65	5,23 (1,77–15,42)	0,003
Константа	–	–3,77	–	<0,001

Качество прогноза при пороговой вероятности 0,3:

Чувствительность – 78 %

Специфичность – 73 %

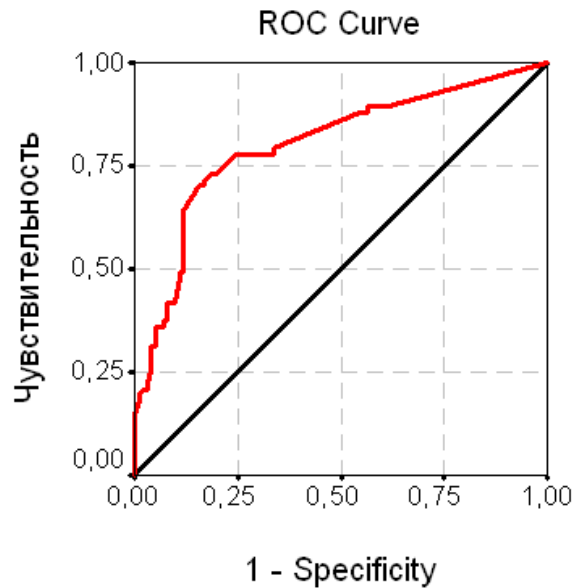
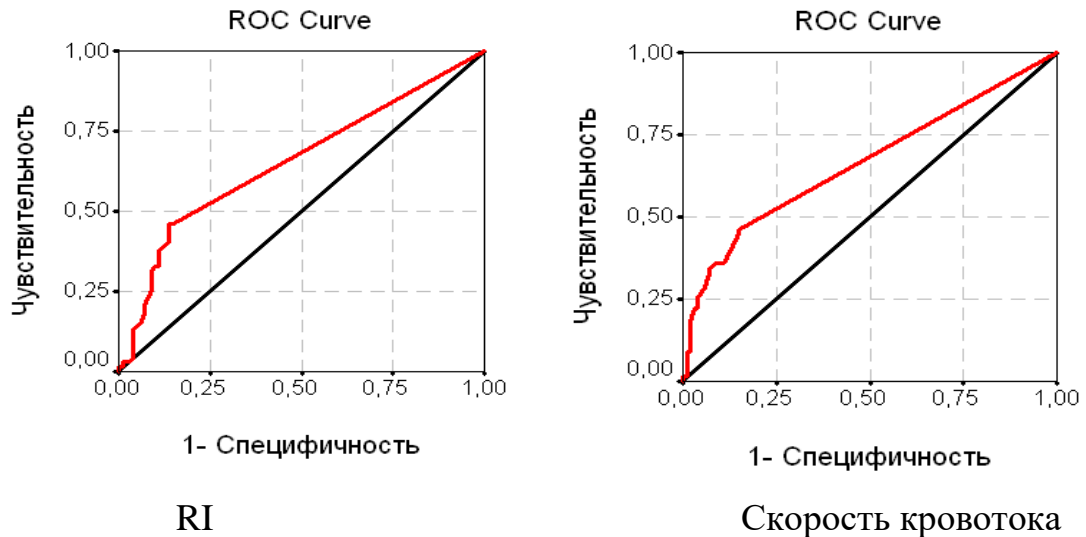


Рисунок 12 – Модель 6. Многомерный регрессионный анализ ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках по данным ультразвукового исследования с оценкой скоростей кровотока, анамнестическим данным и лабораторным исследованиям

При проведении множественного регрессионного анализа требуется отсутствие сильных линейных корреляций независимых признаков, которые предполагается включить в регрессионный анализ. Если какие-либо из независимых признаков сильно коррелированы, то необходимо включить в анализ тот из них, который имеет более сильную корреляцию с зависимым признаком. При применении пошагового многомерного анализа коррелированность прогностических признаков не так критична, поскольку из пары признаков, имеющих сильную корреляцию, алгоритм включает только один. В нашем случае УЗИ-находки тесно связаны между собой, поэтому в многомерные модели входил только какой-то один признак, а другой, тесно связанный с ним, – нет. Например, скорость кровотока и индекс резистентности имели коэффициент корреляции Спирмена = 0,98 ($p < 0,001$), поэтому в моделях оказывался только один из них. При этом очевидно, что если регрессию перестроить, учитывая только скорость, то качество прогноза несильно изменится. Вдвоем же они избыточны. Даже качественная оценка кровотока в комбинации с его количественной оценкой в изучаемой выборке больных была излишней, и в пошаговых алгоритмах оставался либо один, либо другой признак (Рисунки 13,14).



Рисунки 13, 14 – РОК-кривые индекса резистентности (RI) и скорости кровотока в образовании яичника

При построении РОК-кривой мы видим, что индекс резистентности и скорости кровотока в образовании очень похожие факторы.

4.3 Анализ ROC-кривых разных логит-моделей ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках

Для сопоставления различных моделей применяли анализ ROC-кривых разных моделей попарно (Рисунок 5).

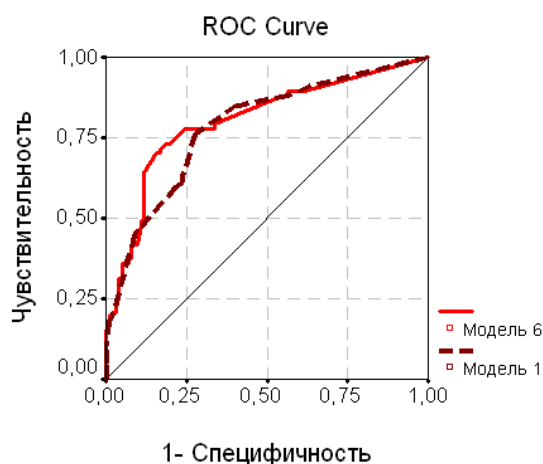


Рисунок 15 – Анализ ROC-кривых разных логит-моделей 6 и 1 диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках

Очень наглядно при наложении этих кривых друг на друга получается, что чуть лучше график у 6-й модели (Рисунок 16).

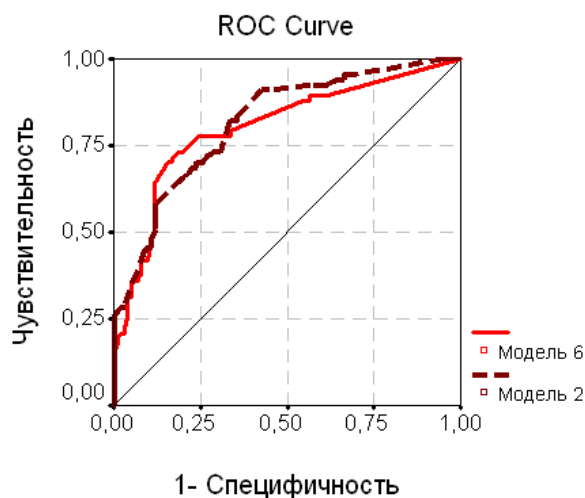


Рисунок 16 – Анализ ROC- кривых разных логит-моделей 6 и 2 диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках

Количественные характеристики построенных ROC-кривых представлены в Таблице 20. Видно, что у отдельных ультразвуковых показателей прогностические способности гораздо ниже, чем у разработанных многомерных моделей. Сравнивая различные логит-модели друг с другом, можно отметить, что, несмотря на различающиеся предикторы в их составе, способности правильно классифицировать патологическое образование у них близки.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика построенных логит-моделей ранней диагностики опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках

Параметры	AUC	SE AUC	p	95 % ДИ AUC
RI	0,66	0,04	0,001	0,57–0,74
v, см/сек	0,67	0,04	<0,001	0,58–0,75
Возраст полового созревания	0,58	0,05	0,065	0,50–0,67
Объем образования, мл	0,51	0,05	0,778	0,42–0,60
Модель 1	0,79	0,04	<0,001	0,71–0,86
Модель 2	0,82	0,03	<0,001	0,75–0,88
Модель 3	0,80	0,04	<0,001	0,73–0,87
Модель 4	0,82	0,03	<0,001	0,75–0,88
Модель 6	0,80	0,04	<0,001	0,73–0,87

Примечания: AUC – площадь под графиком ROC-кривой, SE AUC – стандартная ошибка площади под графиком; p – уровень значимости отличия классификатора от случайного угадывания (от диагонали с площадью под ней 0,5); 95 % ДИ AUC – 95 % доверительный интервал площади под графиком.

4.4 Этап II. Оценка риска возникновения злокачественных опухолей по сравнению с пограничными опухолями яичников у женщин репродуктивного возраста

На первом этапе были рассмотрены различные подходы и разработаны диагностические алгоритмы прогнозирования пограничных или злокачественных опухолей у женщин с образованиями яичников. На втором этапе предстояло решить, как можно среди этих 67 женщин выделить группы повышенного риска злокачественных новообразований. Так же как и на первом этапе, применяли вначале одномерные подходы, а затем – многомерные (Таблица 21).

Таблица 21 – Модель расчета факторов риска злокачественных опухолей по данным УЗИ и по опухолевому маркеру

Фактор риска	Градации фактора риска	ОШ (95 % ДИ)	P
Свободная жидкость в малом тазу	Есть по сравнению с нет	0,32 (0,10–1,09)	0,068
Тип строения:	Кистозная, референс	1	–
	Солидная	1,55 (0,26–9,17)	0,631
	Кистозно-солидная	1,17 (0,40–3,39)	0,773
Наличие разрастаний по внутренней капсуле	Есть по сравнению с нет	0,49 (0,15–1,58)	0,233
Наличие перегородок	Есть по сравнению с нет	2,90 (1,03–8,14)	0,043
Наличие кровотока в образовании	Нет, референс	1	–
	Да	3,07 (0,74–12,62)	0,121
	Единичные цветовые локусы	2,00 (0,47–8,49)	0,348
Поверхность капсулы	Бугристая по сравнению с ровной	2,11 (0,73–6,12)	0,169
Поражение яичника	Поражен один яичник, референс	1	0,022
	Поражены оба яичника	0,14 (0,02–0,81)	0,029
	Экстренно удалены придатки со стороны опухоли	0,23 (0,06–0,96)	0,044
Объем образования, мл	Увеличение на 1	1,00 (1,00–1,00)	0,534
Объем матки, мл	Увеличение на 1	1,01 (0,97–1,05)	0,649
V, см/сек	Увеличение на 1	1,03 (0,96–1,11)	0,355
RII	Увеличение на 1	2,12 (0,33–13,44)	0,427
RII	Увеличение на 0,1	1,08 (0,90–1,30)	0,427
СА-125	В норме, референс	1	–
	Повышен	0,78 (0,18–3,34)	0,737
	Нет данных	0,48 (0,12–1,84)	0,282
СА-125, количественный	–	1,00 (1,00–1,01)	0,185

В отличие от первого этапа, когда сравнивались градации «доброкачественное образование» или «пограничное-злокачественное образование», различий ультразвуковых критериев между пограничным и злокачественным образованием почти нет. Связано это с тем, что сравниваются достаточно однородные группы.

При построении многомерных моделей по данным УЗИ единственный признак – наличие перегородок в образовании, является статистически значимым фактором риска вероятности злокачественного процесса в яичниках. Наличие перегородок в образовании яичников увеличивает вероятность злокачественного процесса в 2,9 раза (коэффициент регрессии 1,07, $p = 0,043$), при пороговой вероятности 0,5, чувствительность 67 % и специфичность 58 %.

Признак, который является сомнительным: если поражены два яичника, то это лучше, чем поражен один яичник. Однако при сравнении долей, когда поражены оба яичника всего 5 женщин с пограничными опухолями и 2 пациентки со злокачественными опухолями определили эти отношения шансов.

При попытке построить логистическую регрессию по результатам УЗИ и клиничко-anamнестическим данным модель не построилась (Таблица 20). В то же время оказалась работоспособной модель по акушерско-гинекологическим признакам (модель 7) (Таблица 22).

Хотя и многие предикторы в этой модели на пределе статистической значимости, она не противоречит данным литературы и может представлять определенный практический интерес.

Факторы, увеличивающие риск злокачественного образования, отсортированы по силе влияния:

- первичное бесплодие,
- увеличение живота в объеме,
- жалобы на отсутствие самостоятельной беременности.

Факторы, снижающие риск рака:

- боли внизу живота,
- хронический сальпингит.

Таблица 22 – Модель расчета вероятности злокачественного процесса в яичниках по результатам ультразвукового исследования (на первом этапе) и по акушерско-гинекологическим признакам

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Жалобы на отсутствие самостоятельной беременности	Есть по сравнению с нет	1,21	3,35 (12,00–0,94)	0,063
Боли внизу живота	Есть по сравнению с нет	-1,25	0,29 (0,08–1,00)	0,050
Увеличение живота в объеме	Есть по сравнению с нет	1,98	7,22 (0,99–52,82)	0,052
Бесплодие:	Нет			
	Первичное	2,37	10,73 (1,01–113,59)	0,049
	Вторичное	-0,50	0,60 (0,07–4,99)	0,640
Хронический сальпингит	Есть по сравнению с нет	-1,61	0,20 (0,04–1,00)	0,050
Константа	–	0,82	–	0,551

Качество диагностики при двух вариантах точек разделения показано в Таблице 23. Видно, что при более низком значении Cut off хорошая чувствительность, но очень плохая специфичность, а при более высокой точке разделения – наоборот.

Таблица 23 – Качество диагностики при двух вариантах точек разделения модели расчета вероятности злокачественного процесса в яичниках по результатам ультразвукового исследования (на первом этапе) и по акушерско-гинекологическим признакам

Варианты	Cut off = 0,5	Cut off = 0,6
Чувствительность	90 %	58 %
Специфичность	46 %	79 %

На наш взгляд, в данной модели целесообразно выделить две пороговые вероятности 0,5 и 0,6 и «серую» зону между ними. Тогда наблюдения распределяются следующим образом (Таблица 24).

Таблица 24 – Классификатор вероятности злокачественных опухолей яичников на основании пороговой вероятности менее 0,5 и более 0,6

Модель 7: прогноз	Верифицированный диагноз		Итого
	Пограничные	Злокачественные	
$p < 0.5$ – прогноз пограничная опухоль	11	4	15
$0.5 - 0.6$ – прогноз неопределенный	8	14	22
$p \geq 0.6$ – прогноз рак	5	25	30
Итого	24	43	67

По такому классификатору чувствительность составит: $25/30 \times 100\% = 83\%$, а специфичность: $11/15 \times 100\% = 73\%$.

И не следует забывать, что этот подход можно применять только к предварительно выявленной группе риска на первом этапе (со всем набором УЗИ-признаков).

ROC-кривые по данным моделям отражены на Рисунках 17–19.

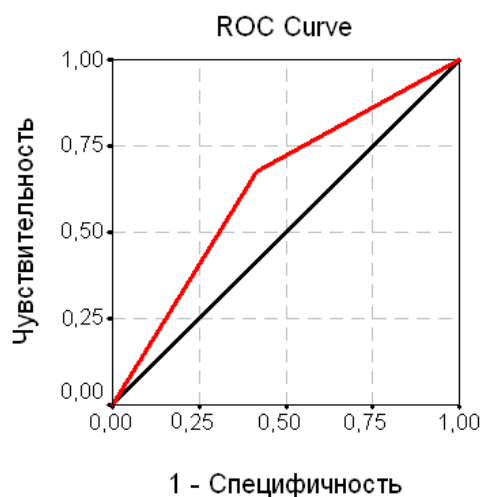


Рисунок 17 – ROC-кривая по модели наличия перегородок в образовании яичников

Две вышеупомянутые модели одновременно показаны в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика построенных логит-моделей

Вариант построения ROC-кривой	AUC	SE AUC	P	95 % ДИ AUC
Наличие перегородок	0,63	0,07	0,082	0,49–0,77
Модель 7	0,75	0,07	0,001	0,62–0,88

Примечания: AUC – площадь под графиком ROC-кривой, SE AUC – стандартная ошибка площади под графиком; p – уровень значимости отличия классификатора от случайного угадывания (от диагонали с площадью под ней 0,5); 95 % ДИ AUC – интервал площади под графиком.

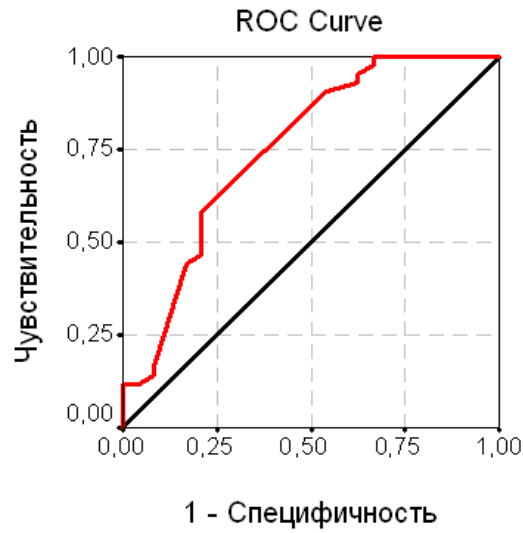


Рисунок 18 – ROC-кривая по модели 7 (акушерско-гинекологический анамнез)

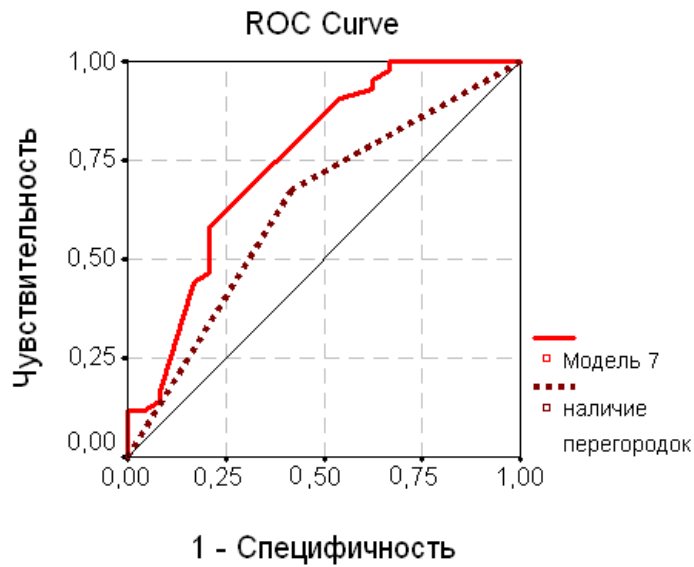


Рисунок 19 – ROC-кривая по модели наличия перегородок в образовании яичников и модели 7

Глава 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность опухолей яичников в популяции – один из актуальных вопросов современной медицины, так как с одной стороны, при наличии пограничного и злокачественного процесса выживаемость пациенток остается еще на весьма низком уровне [20], с другой стороны, большинство опухолей придатков матки являются доброкачественными, в среднем до 75–80 % от всех истинных опухолей, на злокачественные новообразования приходится около 20–25 % [64], и излишний радикализм при оперативном лечении в репродуктивном возрасте чреват снижением детородного потенциала.

По мнению современных авторов, опухолевый процесс в яичниках зачастую выявляется не на начальных стадиях [4; 6], что, вероятно, может быть связано с отсутствием значимых специфических симптомов, легкостью, с которой происходит эволюционирование опухолей, особенностью распространения имплантационным, гематогенным и лимфогенным путем [18; 47]. Разработка алгоритма ранней диагностики пограничных и злокачественных процессов яичников позволит минимизировать объем оперативного вмешательства, способствовать излечению пациенток молодого возраста, сократить число оргоуносящих операций. Сохранение фертильности является одной из главных целей всех исследований, проводимых в данном направлении [129; 12].

В основу настоящего исследования положен анализ клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных и морфологических данных 168 историй болезней пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет) пролеченных на базе отделения онкогинекологии ГБУЗ СОКОД по поводу образований яичников с подозрением на неопластический процесс с 2012 по 2015 год. В соответствии с морфологической классификацией ВОЗ (2013) группировка пациенток проведена следующим образом: пациентки с доброкачественными образованиями – 101, или 60,1 %; пациентки с пограничными опухолями – 24, или

14,3 %; 43 женщины со злокачественными опухолями, на долю которых пришлось 25,6 %.

На первом этапе работы проведена сравнительная оценка клинико-анамнестических данных в выделенных нами группах пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Установлено, что в группе пациенток с патологическим опухолевым процессом в яичниках у женщин с пограничными и злокачественными опухолями яичников отсутствует статистическая значимость в разновидности жалоб, характера менструальной функции, наличия дисгормональных гинекологических заболеваний, воспалительных заболеваний органов малого таза и экстрагенитальной патологии по сравнению с пациентками с доброкачественными образованиями.

По мнению ряда исследователей, одним из факторов риска развития неоплазии в яичнике является снижение числа беременностей и родов, постоянная овуляция [72]. При проверке данной гипотезы сравнительным анализом отличий в паритете и наличии бесплодия в анамнезе в нашем исследовании не получено.

На взгляд Okamura H. и Katabuchi H., эндометриоз может быть предшественником эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников, в проведенной нами работе при оценке гинекологической патологии аденомиоз и наружный генитальный эндометриоз встречались с одинаковой частотой у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников [141; 142].

Важную роль в развитии опухолевого процесса различной этиологии, в том числе в яичниках, играет наследственность. На данный момент на основании многочисленных морфологических, иммуногистохимических и молекулярных исследований выделяют два варианта канцерогенеза рака яичников – тип I и тип II [155]. Молекулярные исследования продемонстрировали наличие у группы женщин с новообразованиями I типа мутаций KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A, отсутствие мутаций BRSA1/BRSA2, trp53. Наличие мутаций BRSA1/BRSA2, trp53 установлено как характерное для

опухолей II типа. В нашем исследовании не выявлено отличий в отягощенной наследственности у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников и отсутствовали мутации BRSA1/BRSA2 генов в обследованной группе со злокачественными образованиями яичников. Однако подавляющее большинство обследованных женщин имели эпителиальную опухоль по морфологическому строению, а наличие мутаций BRSA1\BRSA2 генов не является характерным для опухолей эпителиального типа, что доказано в исследованиях современных авторов [155].

Еще одним возможным «толчком» к развитию неопластического процесса в яичниках, влияющим как на овариальный резерв яичника, так и на детородную функцию женщины, являются хирургические вмешательства на яичниках, перенесенные ранее. В нашей работе при оценке ранее выполненных оперативных вмешательств в анамнезе не выявлено статистически значимых отличий.

Особое внимание в настоящее время в диагностике опухолевого процесса в яичниках современные авторы уделяют общеклиническим анализам крови. В нашем исследовании при оценке лейкоформулы мы выявили достоверное повышение моноцитов ($p = 0,04$). С одной стороны, моноциты могут периодически повышаться из-за множества причин, например из-за стресса, поэтому, вероятно, в случае небольших отклонений этот показатель диагностического значения не имеет, но, с другой стороны на данный момент одной из теорий развития неопластического процесса в яичниках у пациенток молодого возраста выдвигается теория наличия хронического очага воспаления со стороны органов малого таза, и моноцитоз является характерным признаком наличия хронического воспаления [21].

В ряде работ современных авторов при изучении белкового гомеостаза плазмы крови не выявлено значимых различий значений изучаемых показателей в зависимости от типа злокачественных новообразований. Согласно клиническим рекомендациям по раку яичников, маточной трубы и первичного рака брюшины Ассоциации онкологов России от 2019 года, в биохимическом анализе крови рекомендуется тщательно оценивать показатели печени и почек [27; 28]. Нами

установлены метаболические особенности, ассоциированные со злокачественным процессом в яичниках, в виде дисбаланса анаболических и катаболических процессов, о чем свидетельствует минимальный уровень общего билирубина с максимальным уровнем мочевины и креатинина и из белков крови, компонентов свертывающей системы, отмечено повышение содержания фибриногена, это отражает повышение свертываемости крови, что, в свою очередь, подтверждает теорию об активации процессов катаболизма белков и свертывающей системы крови у онкологических пациентов [67].

Особое место в современной диагностике опухолевого процесса в яичниках занимает исследование крови на опухолевые маркеры. Однако невысокая чувствительность данного метода вызывает ряд сомнений у многих авторов, особенно в применении данного метода в качестве скринингового исследования [89]. В нашем исследовании мы выявили достоверное повышение опухолевого маркера титра СА-125 ($p = 0,015$) в группе пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников репродуктивного возраста, что указывает на значимость данного диагностического признака и возможность его дальнейшего использования в ранней диагностике неопластического процесса в яичниках.

Результаты хирургического лечения с учетом гистологических исследований в соответствии с морфологической классификации ВОЗ (2013) выявили следующие типы опухолей: 116, или 69,05 % – эпителиальные, из них 35 (20,17 %) – злокачественные, 23 (19,83 %) – пограничные, 58 (50 %) – доброкачественные. Опухоли стромы полового тяжа обнаружены в 9 случаях, или 5,36 %, из них 3 (33,3 %) – злокачественные, 1 (11,1 %) – пограничная, 5 (55,6 %) – доброкачественные. На герминоклеточные образования пришлось 20,8 % (35 случаев), из них 5 (14,3 %) – злокачественные и 30 (85,7 %) – доброкачественные. Опухолевидные образования составили 4,76 % (8 случаев) и представляли собой доброкачественные образования.

Принимая во внимание широкий диапазон морфологических проявлений опухолей яичников и нередко неблагоприятный исход данной патологии, на

сегодняшний день многие авторы в актуальном поиске предикторов ранней диагностики опухолей яичников, особенно у женщин репродуктивного возраста. Продолжается разработка алгоритмов раннего прогнозирования возможности озлокачествления опухоли яичника с целью диагностики опухолей начальных стадий и уменьшения объема оперативного вмешательства. В 1996 г. был впервые предложен способ расчета индекса малигнизации, позволяющий получить предварительную оценку вероятности озлокачествления в баллах [15]. В данном способе расчета индекса малигнизации, как и в нашем исследовании, использовали УЗ-характеристики, такие как многокамерность, наличие солидного компонента, билатеральность образований, наличие асцита. Но, в отличие от проведенной нами работы, дополнительно учитывали наличие внутрибрюшинных метастазов, состояние менструальной функции (пременопауза/постменопауза) и абсолютные показатели титра СА-125.

С целью создания правил и разработки моделей для характеристики яичниковых образований в 1999–2009 гг. Higgins R.V., Matkins J.F., Marroum M.C. [116] было проведено исследование The International Ovarian Tumor Analysis (ИОТА). Созданные модели были предназначены для практических врачей, позволяли лучше понять генез опухоли яичника и роль СА-125 и других онкомаркеров. Международной группой авторов были предложены две модели логистической регрессии (ЛГ) – ЛР-1 и ЛР-2 для определения «доброкачественности» и «злокачественности» опухолей яичников [91; 121]. Используя модели логистической регрессии, специалист ультразвуковой диагностики при обследовании дает оценку более 40 клиническим и ультразвуковым переменным. Чувствительность данного метода оказалась высока и составила 96 %, высокой была и точность – 90 %. Проблемным моментом была трудоемкость, сложность работы клинического врача, отсутствие учета анамнестических данных. Итогом работы был вывод, что лучшим способом охарактеризовать патологию яичников является качественное ультразвуковое исследование, а маркер СА-125 не повышает диагностической точности в прогнозировании злокачественности процесса [104; 167; 166]. В нашем

исследовании при помощи статистического анализа удалось сократить количество переменных с целью экономии времени работы врача и удобства дальнейших расчетов, не ухудшив показателей чувствительности и специфичности разработанных диагностических моделей.

На основании сравнительного исследования мы не выявили зависимости размеров и объема образований яичников от морфологической структуры опухоли. Нами выделены эхографические особенности опухолей яичников, ассоциирующиеся в большей степени с малигнизацией, а именно наличие солидного компонента ($p < 0,001$), наличие перегородок ($p = 0,029$) и разрастаний по внутренней поверхности капсулы ($p < 0,001$), наличие умеренного и значительного количества свободной жидкости в малом тазу ($p = 0,007$) и бугристая поверхность капсулы образования яичника ($p = 0,008$).

Общеизвестно, что признаком возможной малигнизации опухолевого процесса в яичниках является наличие кровотока в образовании, что мы также установили у женщин репродуктивного возраста ($p < 0,001$), при этом скорость кровотока и индекс резистентности имели коэффициент корреляции Спирмена = 0,98 ($p < 0,001$). При этом нами установлено, что у женщин репродуктивного возраста для дифференциальной диагностики вида опухолевого процесса в яичниках выделены значимые доплерометрические показатели, которые позволяют разграничить доброкачественный и злокачественный процесс: скорость кровотока свыше 1,85 см/сек ($p = 0,007$) и ИР более 1,0 ($p = 0,013$).

В 2011 году международное руководство NICE clinical guidelines CG 122 по ведению пациентов с раком яичника внедрило обязательное использование индекса малигнизации RMI, учитывающего аналогично алгоритму, предложенному в 1996 г. (Ovarian cancer: recognition and initial management (CG122). National institute for health and care excellence. Clinical guideline. Published: 27 April 2011), три предоперационные характеристики: сывороточный СА-125 (СА-125), менопаузальный статус (М) и ультразвуковой балл (U). Согласно руководству, результат УЗИ необходимо оценивать в 1 балл при наличии каждого из следующих параметров: многокамерность, солидные участки,

метастазы, асцит и двусторонние поражения. Менопаузальный статус оценивали следующим образом: 1 балл – пременопауза и 3 балла — постменопауза (женщина, у которой не было менструации более года, или женщина старше 50 лет, у которой была гистерэктомия). Сывороточный СА-125 измеряли в МЕ/мл, его значение варьирует от 0 до сотен или даже тысяч единиц. Индекс малигнизации рассчитывали по формуле: $RMI = U \cdot M \cdot CA-125$; при его значении выше 200 пациентке рекомендовали дополнительное обследование. Недостатком данного способа, в отличие от предложенного нами алгоритма, является отсутствие выделения отдельной группы женщин репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет), для которых особое значение имеет сохранение репродуктивной функции и использование органосохранного лечения. Нами также установлено, что увеличение опухолевого маркера СА-125 в одномерных логистических моделях увеличивает шанс вероятности наличия пограничного или злокачественного процесса в 3,83 раза ($p = 0,002$), однако СА-125 не всегда имеет высокую чувствительность и специфичность, особенно в группе пациенток репродуктивного возраста.

Для оценки вероятности развития неблагоприятных опухолевых процессов в яичниках по взаимосвязи между различными переменными: анамнезом, наличием экстрагенитальных заболеваний, клиническим анализом крови, биохимическим анализом крови, показателями онкомаркера СА-125 и данными ультразвукового исследования – нами использовался многомерный математический анализ, разделенный на два этапа. На первом этапе были рассмотрены различные подходы и разработаны диагностические алгоритмы прогнозирования пограничных или злокачественных опухолей у женщин с образованиями яичников. На втором этапе предстояло решить, как можно среди этих 67 женщин (группа пациенток со злокачественными и пограничными опухолями) выделить группы повышенного риска злокачественных новообразований. Исходно мы применяли одномерные подходы, а затем многомерные подходы.

В проведенной нами работе статистическая обработка данных является инструментом для обоснования выводов, касающихся интересующей нас

популяции женщин репродуктивного возраста с образованиями в яичниках. Для изучения эффективности какого-либо предрасполагающего фактора или метода диагностики невозможно собрать данные на всех пациентов, когда-либо ей подвергавшихся. Вместо этого подбирается и анализируется репрезентативная выборка. Если данная выборка обладает достаточной статистической мощностью и анализ выполнен корректно, то полученные данные могут быть экстраполированы на весь контингент больных, для которых данные признаки и методы характерны. При этом любой статистический анализ допускает, что обнаруженные (или необнаруженные) закономерности до известной степени могут оказаться случайными.

Проведенный многофакторный анализ результатов клинического наблюдения, показателей метаболизма, гематологических характеристик с пошаговым исключением предикторов позволил установить, что увеличивает вероятность пограничных и онкологических процессов в яичниках позднее менархе в 15–16 лет (ОШ = 5,23, $p = 0,003$), наличие метроррагии (ОШ = 5,72, $p = 0,045$), данные особенности не были выявлены нами при использовании сравнительного метода оценки.

Выше мы указали эхографические особенности опухолей яичников, ассоциирующиеся в большей степени с малигнизацией, при этом с помощью многомерного регрессионного анализа по данным ультразвукового исследования установлено, что наличие солидного строения опухоли увеличивает вероятность пограничного и злокачественного процесса в яичниках в 25,34 раза ($p = 0,004$), наличие кистозно-солидного строения образования – в 3,67 раза ($p = 0,003$), наличие разрастаний по внутренней поверхности капсулы – в 2,26 раза ($p = 0,041$), наличие кровотока в образовании – в 1,93 раза ($p = 0,004$).

Также многомерный математический анализ помог установить, что по данным ультразвукового исследования дифференциальная диагностика между пограничным и злокачественным процессом в яичниках затруднена. Единственный параметр, который, по данным многомерного математического

анализа, увеличивает вероятность злокачественного процесса в яичниках в 2,9 раза – наличие перегородок в образовании яичников ($p = 0,043$).

Проведение метода логистической регрессии в предварительно сформированной группе риска высокой вероятности пограничных и злокачественных процессов яичников по данным эхографии позволило установить факторы акушерско-гинекологического анамнеза в репродуктивном возрасте, увеличивающие риск злокачественного образования (отсортированы по силе влияния): первичное бесплодие (ОШ = 10,73 $p = 0,049$), увеличение живота в объеме (ОШ = 7,22, $p = 0,52$), жалобы на отсутствие самостоятельной беременности (ОШ = 3,35, $p = 0,063$). А также установлены факторы, снижающие риск развития рака: боли внизу живота (ОШ = 0,29, $p = 0,050$) и наличие хронического сальпингита (ОШ = 0,20, $p = 0,050$), с чувствительностью 83 % и специфичностью 73 %.

В настоящее время для дифференциальной диагностики риска развития опухолеподобных образований и опухолей яичников доступен метод, включающий в себя сбор анамнеза путем опроса пациентки с учетом экспертной шкалы, содержащей информацию по совокупности факторов риска для каждого из опухолеподобных образований яичников. Полученные числовые значения суммируют и определяют группу риска развития опухоли (Способ дифференциальной диагностики риска развития опухолеподобных образований и опухолей яичников (Патент РФ № 2360609 от 10.07.2009)). В отличие от разработанной нами модели, недостаток способа: формальный количественный подход к диагностике опухолей яичников уравнивает между собой все признаки и приводит к чрезвычайной пестроте клинической картины, при этом не учитываются данные инструментальных и лабораторных методов исследования.

В работе Борисовой Е.А., Макаренко Т.А., Буланова М.Н. от 2018 года предложен алгоритм дифференциальной диагностики на основании ультразвукового исследования и онкомаркеров: СА-125, HE4 и ROMA. Данный алгоритм показал, что для пациенток в пременопаузе чувствительность составила 100 %, а специфичность была несколько ниже – 67 % [8; 9]. Но данный метод

имеет свои недостатки, а именно: не учитываются клинико-anamнестические данные, низкая специфичность исследования, временные затраты на исследование, дополнительные финансовые затраты и тяжесть дальнейших расчетов, что затягивает и усложняет работу практического врача.

По мнению целого ряда авторов, к основному методу лечения пациенток фертильного возраста с доброкачественными новообразованиями придатков матки относится лапароскопическая энуклеация опухоли с максимально возможным сохранением неизменной ткани яичника и оценка овариального резерва с применением лабораторных и инструментальных методов исследований [31; 38; 40; 41], но даже пограничные и злокачественные заболевания яичников на сегодняшний день, не всегда являются показанием к радикальному объему операции в виде экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника и биопсии брюшины.

Внедренный нами алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей позволил выполнить в стенах онкологического диспансера при подозрении на неопластический процесс органосохранный объем оперативного лечения у 53 % пациенток с доброкачественными опухолями, у 9,5 % пациенток с пограничными опухолями и у 4,8 % пациенток со злокачественными опухолями.

Работы современных авторов [5] свидетельствуют о том, что, существенный прогресс в лечении неопластического процесса в яичниках может быть достигнут при значимом снижении уровня рецидивов и метастазирования, возникающих после хирургического лечения. В связи с этим Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Чулкова О.В. [49] рекомендуют пациенткам репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников (1a стадии) органосохраняющее лечение с последующим тщательным наблюдением онколога. В нашей работе при контрольном обследовании спустя 5 лет после оперативного лечения рецидивы выявлены у 16 женщин из 168 обследованных (Таблица 1). У пациенток, прооперированных органосохранным объемом операций, частота рецидивов

опухолей при пограничных и злокачественных опухолях была выше по сравнению с пациентками с доброкачественными опухолями ($p = 0,013$).

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе факторов риска развития опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста установлено, что жалобы, паритет, особенности гинекологического анамнеза, наличие экстрагенитальной патологии не различаются у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников. Многофакторный анализ результатов клинического наблюдения показал, что увеличивают вероятность пограничных и онкологических процессов в яичниках наличие метrorрагии (ОШ = 5,72, $p = 0,045$), позднее менархе в 15–16 лет (ОШ = 5,23, $p = 0,003$).

2. Повышение опухолевого маркера СА-125 в репродуктивном возрасте увеличивает шанс вероятности наличия пограничного или злокачественного процесса в яичниках в 3,83 раза ($p = 0,002$).

3. Установлены метаболические особенности, ассоциированные со злокачественным процессом в яичниках, характерен дисбаланс анаболических и катаболических процессов, о чем свидетельствует минимальный уровень общего билирубина с максимальным уровнем мочевины и креатинина, из белков крови, компонентов свертывающей системы, отмечено повышение содержания фибриногена, что отражает повышение свертываемости крови. При оценке параметров клеточного состава крови выявлено повышение количества моноцитов при злокачественном процессе ($p = 0,040$).

4. Выделены эхографические особенности опухолей яичников, ассоциирующиеся в большей степени с малигнизацией, а именно наличие солидного компонента ($p < 0,001$), наличие перегородок ($p = 0,029$) и разрастаний по внутренней поверхности капсулы ($p < 0,001$), наличие умеренного и

значительного количества свободной жидкости в малом тазу ($p = 0,007$) и бугристая поверхность капсулы образования яичника ($p = 0,008$). Не выявлено зависимости размеров и объема образований яичников от морфологической структуры опухоли.

5. С помощью многомерного регрессионного анализа по данным ультразвукового исследования установлено, что увеличивают вероятность пограничного и злокачественного процесса в яичниках наличие солидного строения опухоли (ОШ = 25,34, $p = 0,004$), наличие кистозно-солидного строения образования (ОШ = 3,67, $p = 0,003$), наличие разрастаний по внутренней поверхности капсулы (ОШ = 2,26, $p = 0,041$), наличие кровотока в образовании (ОШ = 1,93, $p = 0,004$).

6. По данным ультразвукового исследования дифференциальная диагностика между пограничным и злокачественным процессом в яичниках затруднена; установлено, что на основании многомерного математического анализа наличие перегородок в образовании яичников увеличивает вероятность злокачественного процесса в 2,9 раза ($p = 0,043$).

7. Для дифференциальной диагностики характера овариального образования между доброкачественным и злокачественным процессом установлены следующие доплерометрические показатели кровотока: повышение скорости кровотока свыше 1,85 см/сек ($p = 0,007$) и ИР более 1,0 ($p = 0,013$). Скорость кровотока и индекс резистентности имели коэффициент корреляции Спирмена = 0,98 ($p < 0,001$).

8. В предварительно сформированной группе риска по данным ультразвукового исследования установлены факторы акушерско-гинекологического анамнеза, увеличивающие риск злокачественного образования (отсортированы по силе влияния): первичное бесплодие (ОШ = 10,73 $p = 0,049$), увеличение живота в объеме (ОШ = 7,22, $p = 0,052$). Факторы, снижающие риск рака: боли внизу живота (ОШ = 0,29, $p = 0,050$) и наличие хронического сальпингита (ОШ = 0,20, $p = 0,050$), с чувствительностью 83 % и специфичностью 73 %.

10. По результатам хирургического лечения, согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013г среди опухолей и опухолевидных образований яичников в репродуктивном возрасте преобладали эпителиальные опухоли: 57,4 % – среди доброкачественных (55,9 % – серозные, 26,5 % – эндометриоидные, 13,2 % – муцинозные и 4,4 % – смешанные); 95,8 % – среди пограничных (56,6 % – серозные, 21,7 % – эндометриоидные и 21,7 % – муцинозные); 81,4 % – среди злокачественных (77,1 % – серозные, 14,3 % – эндометриоидные, 5,7 % – муцинозные и 2,9 % – смешанные).

11. При проведении хирургического лечения у пациенток репродуктивного возраста органосохранные операции произведены у 88,9 % женщин с доброкачественными опухолями, у 66,7 % пациенток с пограничными опухолями и у 18,6 % пациенток с ранними стадиями рака яичника. В группе с органосохранным хирургическим лечением рецидивы встречались чаще при пограничных и злокачественных опухолях яичников ($p = 0,013$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях женских консультаций женщинам 18–40 лет с образованиями яичников проводить комплексное гинекологическое обследование, включающее интегрированный компьютерный скрининг, с целью формирования группы риска по развитию неопластического процесса в яичниках на его ранних стадиях.

2. Наличие при УЗ-исследовании солидного или кистозно-солидного строения образования; наличие разрастаний по внутренней поверхности капсулы, наличие кровотока в образовании, наличие перегородок в образовании яичников увеличивают вероятность пограничного и злокачественного процесса в яичниках.

3. При подозрении на наличие онкологического опухолевого процесса в яичниках на основе УЗ-исследования диагностические мероприятия должны включать в себя проведение цветного доплеровского картирования и определение титров опухолевых маркеров. Дифференциальным критерием высокой

вероятности злокачественного процесса при доплерометрическом исследовании являются: повышение скорости кровотока свыше 1,85 см/сек и ИР более 1,0.

4. Учитывая возможность рецидивирования опухолей яичников, при выполнении органосохраняющей операции у пациенток с пограничными и злокачественными опухолями следует руководствоваться стадией заболевания и гистологическим вариантом опухоли. Выполнение органосохраняющей операции допустимо только при 1а стадии опухолевого процесса в объеме односторонней аднексэктомии, биопсии противоположного яичника и оментэктомии

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Заложенные в диссертационном исследовании принципы и положения требуют дальнейшего развития и внедрения.

Большое теоретическое и практическое значение имеет дальнейшее изучение взаимосвязи морфологического строения опухоли и современных методов диагностики неопластического процесса в яичниках в группе пациенток репродуктивного возраста с целью сохранения фертильности.

Требуется дальнейшего изучения влияние разнообразных факторов на развитие неопластического процесса в яичниках у женщин молодого возраста с точки зрения общих патогенетических механизмов и генетических особенностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МЗ СССР – Министерство здравоохранения Союза Советских социалистических республик

МСА – множественный корреспондентский анализ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ СОКОД – государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

ИРЗ – индекс риска злокачественности

ИР – индекс резистенции

ДИ – доверительный интервал

ОМТ – органы малого таза

НПК – Национальная программа онкологических реестров

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПОЯ – пограничная опухоль яичников

СА125 – углеводный, муциновый антиген 125

США – Соединенные Штаты Америки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

AUC – Area under curve – площадь под кривой

CG122 – Ovarian cancer: recognition and initial management

ИОТА – The International Ovarian Tumor Analysis

FIGO – Международная федерация акушеров и гинекологов

HE4 – белок 4, придатка яичка, человеческий

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

ROC – receiver operating characteristic

ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (алгоритм риска рака яичника)

RI – индекс резистенции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авалиани, Х.Д. Оптимизация хирургического лечения доброкачественных опухолей яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Х.Д. Авалиани. – Москва, 2005. – 28 с.
2. Адамян, Л.В. Современный взгляд на проблему эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Л. Яроцкая, В.Д. Чупрынин // Качество жизни. Медицина. Болезни репродуктивной системы. – 2004. – № 3 (6). – С. 21–27.
3. Акуленко, Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – № 1.
4. Ашрафян, Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – Москва: Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.
5. Ашрафян, Л.А. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек [и др.]. – Москва: ФГБУ «РНЦ рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014.
6. Ашрафян, Л.А. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников / Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова [др.]. – Москва: ФГБУ «РНЦ рентгенорадиологии» Минздрава России, 2015.
7. Баранов И.И. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.И. Баранов, И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 4.
8. Борисова, Е.А. Комплексная дифференциальная диагностика опухолей придатков матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Борисова Елена Анатольевна. – Иркутск, 2018. – 24 с.

9. Борисова, Е.А. Новый алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, Т.А. Макаренко [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4. – С. 28.

10. Борисова, Е.А. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, М.Н. Буланов // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6 (90).

11. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология: в 3 т. / М.Н. Буланов. – Москва: Видар, 2010. – Т. 2. – 306 с.

12. Быстрова, О.В. Способы восстановления фертильности у онкологических больных / О.В. Быстрова, А.С. Калугина, Е.В. Цыбатова [и др.] // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 4.

13. Винокуров, В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2004. – 336 с.

14. Гарькавцева, Р.Ф. Возможности клинического применения генодиагностики предрасположенности к раку молочной железы и профилактического лечения носителя этого заболевания / Р.Ф. Гарькавцева, Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова [и др.] // Актуальные вопросы маммологии: материалы I Всерос. научно-практ. конф. с международным участием: сб. ст. – Москва, 2001. – С. 127–132.

15. Гаспаров, А.С. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А.С. Гаспаров, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди [и др.]. – Москва: РУДН; РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2013.

16. Гатаулина, Р.Г. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: дис. ... канд. мед. наук / Р.Г. Гатаулина. – Москва, 2003. – 241 с.

17. Глазунов, М.Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза) / М.Ф. Глазунов. – Москва: МЕДГИЗ, 1954. – 323 с.

18. Горбунова, В.А. Диагностика и лечение рака яичников: современные аспекты: практическое руководство / В.А. Горбунова. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2011. – 248 с.
19. Давыдова, И.Ю. Пограничные опухоли яичников / И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7, № 1.
20. Жордания, К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / К.И. Жордания. – Москва: РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, 2000.
21. Жордания, К.И. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паянидини, Е.В. Калиничева // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2014. – Т. 13, № 2.
22. Жордания, К.И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? / К.И. Жордания // *Онкогинекология.* – 2012. – № 3. – С. 4–9.
23. Зуев, В.М. Особенности воздействия электро- и лазерной энергии на функционирование яичников после их резекции / В.М. Зуев, С.А. Абдуллаева [и др.] // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2006. – № 4. – С. 39–45.
24. Имянитов, Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах / Е.Н. Имянитов. – Санкт-Петербург: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2014.
25. Калинкина, О.Б. Многофакторный анализ риска развития акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с ожирением и избыточной массой тела / О.Б. Калинкина, О.Р. Аравина, Н.В. Спиридонова [и др.] // *Известия Самарского научного центра РАН.* – 2015. – Т. 17, № 5–3. – С. 793–797.
26. Карселадзе, А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников / А.И. Карселадзе. – Москва: РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, 2000.
27. Клинические рекомендации. Неэпителиальные опухоли яичников. – Москва: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2017. – 25 с.

28. Клинические рекомендации. Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины / под ред. А.Д. Каприна. – Москва: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2019.
29. Колосов, А.Е. Опухоли яичников и прогноз для больных: руководство для врачей / А.Е. Колосов. – Киров, 1996. – 240 с.
30. Кузнецова, Е.П. Значение определения онкомаркеров у больных с опухолевидными образованиями яичников / Е.П. Кузнецова, К.Г. Серебренникова, Р.З. Халилов // Мать и дитя: материалы первого регионального научного форума. – Киев, 2007. – 276 с.
31. Кулаков, В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих. – Москва: Триада-Х, 2005.
32. Кулаков, В.И. Эндоскопия в гинекологии / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян – Москва: Медицина, 2000. – 384 с.
33. Курбатская, О.Н. Состояние яичника после односторонней аднексэктомии и органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного периода: дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Курбатская. – Москва, 2003. – 196 с.
34. Линева, О.И. Пути решения научных аспектов проблемы охраны репродуктивного здоровья семьи в регионе / О.И. Линева, М.Е. Шляпников, Н.В. Спиридонова // Самарский медицинский журнал. – 2008. – Т. 4–5, № 44–15. – С. 55.
35. Максимов, С.Я. Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте / С.Я. Максимов, А.В. Хаджимба, Е.А. Вышинская. – Санкт-Петербург: ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 2017.
36. Манухин, И.Б. Избранные лекции по гинекологии / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий, О. Харлова. – Москва: Династия, 2003. – 108 с.
37. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – Москва: МИА-пресс, 2003. – 247 с.

38. Манухин, И.Б. Лапароскопическая хирургия в гинекологии / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий // Иллюстрированное руководство по эндоскопической хирургии / под ред. С.И. Емельянова. – Москва: МИА, 2005. – С. 188–208.

39. Манухин, И.Б. Пропедевтика эндоскопической хирургии в гинекологии / И.Б. Манухин, Г.М. Местергази, М.М. Высоцкий. – Москва: Династия, 2003. – 58 с.

40. Манухин, И.Б. Ретроспективный анализ выбора объема и доступа оперативного лечения опухолей яичников / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий, Е.Р. Кайтукова [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – Москва, 2006. – С. 137–138.

41. Манухин, И.Б. Роль молекулярно-биологических факторов в патогенезе опухолей яичников и выборе объема хирургического вмешательства / И.Б. Манухин, Н.Е. Кушлинский [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 27–32.

42. Маргиани, Ф.А. Диагностика и оперативное лечение различных форм женского бесплодия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ф.А. Маргиани. – Москва, 2004. – 38 с.

43. Михельсон, А.Ф. Новые подходы к реабилитации после эктопической беременности / А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебедеко, А.Н. Рымашевский [и др.] // Научный журнал КубГАУ. – 2012. – № 78(04). – С. 1–15.

44. Моисеенко, В.М. Особенности лечения пациентов с наследственными опухолями / В.М. Моисеенко, Н.М. Волков // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 3.

45. Нейштадт, Э.Л. Опухоли яичника / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2014. – 350 с.

46. Немальцова, Е.В. Определение диагностической информативности HE-4 в зависимости от морфологической / Е.В. Немальцова, Е.Н. Сухина, В.С. Сухин // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2017. – Т. 16, Вып. 3.

47. Никогосян, С.О. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов // Врач. – 2010. – № 9. – С. 16.
48. Никогосян, С.О. Современная диагностика рака яичников / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 52–56.
49. Новикова, Е.Г. Концепция органосохраняющего лечения в онкогинекологии / Е.Г. Новикова, Е.А. Ронина, О.В. Чулкова // Практическая онкогинекология. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 86–92.
50. Новикова, Е.Г. Пограничные опухоли яичников / Е.Г. Новикова, Г.Ю. Баталова. – Москва: МИА, 2007. – 152 с.
51. Ожиганова, И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года / И.И. Ожиганова. – Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014.
52. Панкратова, И.Б. Ультразвуковая оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии рака яичников на первом этапе комбинированного лечения / И.Б. Панкратова, В.С. Паршин, Л.И. Крикунова // Радиация и риск. – 2010. – Т. 19, № 4.
53. Пивоварова, О.Ю. Морфофункциональное состояние яичников у пациенток, перенесших органосохраняющие операции на яичниках: дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Пивоварова. – Москва, 2003. – 173 с.
54. Покуль, Л.В. Современная концепция пограничных опухолей яичника: параметры прогноза и фертильности / Л.В. Покуль, Н.А. Чугунова // Гинекология. – № 1(79). – 2013. – С. 34.
55. Пономарев, В.В. Опыт лапароскопического лечения пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.В. Пономарев, А.А. Жуйко, В.В. Артшков [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С. 455.
56. Порханова, Н.В. Значение биомаркеров для формирования групп риска и ранней диагностики опухолей (на примере рака яичников и рака

молочной железы) / Н.В. Порханова // Практическая онкология. – Т. 12, № 4. – 2011.

57. Радзинский, В.Е. Реабилитация репродуктивной функции после хирургического лечения доброкачественных образований яичников / В.Е. Радзинский, А.О. Духин // Трудный пациент. – 2006. – № 2, Т. 4. – С. 110–113.

58. Савоневич, Е.Л. Факторы риска развития рака яичников / Е.Л. Савоневич // Журнал ГрГМУ. – 2010. – № 3. – С. 75–76.

59. Сергеева, Н.С. Определение белка S100 как серологического опухолеассоциированного маркера при меланоме / Н.С. Сергеева, Т.Н. Лазутина, М.П. Мишунина [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 19–22.

60. Серебренникова, К.Г. Подготовка к методам ВРТ больных с доброкачественными опухолями яичников / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, А.А. Лапшихин [и др.] // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XX ежегодной междунар. конф. РАРЧ. – Нижний Новгород, 2010. – С. 26.

61. Серебренникова, К.Г. Реабилитация репродуктивной функции женщин после оперативного лечения на яичниках / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, А.А. Лапшихин // Медикосоциальная экспертиза и реабилитация. – 2012. – № 1. – С. 18.

62. Серебренникова, К.Г. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 552–558.

63. Серебренникова, К.Г. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей яичников / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9 (Ч. 1). – С. 155–158.

64. Серов, В.Н. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В.Н. Серов, Л.И. Кудрявцева. – Москва: Триада-Х, 2001. – 149 с.

65. Сидоренко, Ю.С. Зависимость постановки диагноза от степени клинического проявления злокачественной опухоли гениталий / Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо // Актуальные вопросы онкологии. – Брест, 1992, – С. 173–175.
66. Сидорова, И.С. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников: учеб. пособие / И.С. Сидорова, С.А. Леваков. – Москва: МИА, 2006. – 72 с.
67. Снеговой, А.В. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных / А.В. Снеговой, А.И. Салтанов, Л.В. Манзюк [и др.] // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1.
68. Соловьева, Н.Г. Оценка функционального состояния яичников при определении тактики лечения бесплодия у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Соловьева. – Москва, 2005.
69. Соломатина, А.А.. Трехмерная эхография в диагностике серозных опухолей и рака яичников / А.А. Соломатина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 40–45.
70. Спиридонова, Н.В. Прогнозирование развития гестоза с помощью многомерного математического анализа / Н.В. Спиридонова, Р.Б. Балтер, А.В. Казакова // Вестник СамГМУ. Естественнонаучная серия. – 2007. – № 2(52). – С. 264–276.
71. Тер-Овакимян, А.Э. Современная концепция оказания помощи больным при апоплексии яичника и разрывах доброкачественных кист яичников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Э. Тер-Овакимян. – Москва, 2009.
72. Урманчеева, А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников / А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 8–20.
73. Урманчеева, А.Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника: монография / А.Я. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева. – Москва, 2003.
74. Урманчеева, А.Ф. Диагностика и лечение опухолей яичников: пособие для врачей / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2001. – 48 с.

75. Урманчеева, А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. – С. 5–31.
76. Флейшер, А. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика / А. Флейшер, Ф. Меннинг, Ф. Дженти [и др.]. – Москва: Видар, 2004. – Ч. 2. – 259 с.
77. Хачкурузов, С.Г. Ультразвуковая симптоматика и дифференциальная диагностика кист и опухолей яичников / С.Г. Хачкурузов. – Москва. МЕДпресс-инф., 2014.
78. Цхай, В.Б. Клинический случай гигантской гранулезоклеточной опухоли яичника / В.Б. Цхай, А.А. Андреева, Е.А. Блинова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 2. – С. 86–89.
79. Чаунин, А.В. Факторы, влияющие на прогноз функциональных кист яичников у женщин репродуктивного возраста / А.В. Чаунин, Е.В. Кузьменко, Г.Б. Безнощенко // Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья: сб. тезисов Всероссийской научно-практ. конф. – Москва, 2009. – С. 291–292.
80. Чернов, А. Маркеры опухолей яичников: новая надежда на реальную пользу / А. Чернов, С. Башкеев // Клин. руководство. – 2011. – Т. 1. – С. 32–34.
81. Чиссов, В.И. Национальная онкологическая программа оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее развития / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, А.П. Гнатюк [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 43–45.
82. Шевчук, А.С. Органосохраняющее лечение больных с двусторонними пограничными опухолями яичников / А.С. Шевчук, Е.Г. Новикова, О.Д. Баранова // Исследования и практика в медицине = Research'n Practical Medicine Journal / II Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – Москва, 2017. – С. 102.

83. Шляхова, Е.В. Пограничные опухоли яичников / Е.В. Шляхова, Л.И. Воробьева, В.С. Свицкий // Укр. химиотерапевт. журн. – 2002. – № 2. – С. 56–59.
84. Юсуфбекова, У.Ю. Внутрияичниковый кровоток при применении реместипа у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников / У.Ю. Юсуфбекова, Н.И. Волков, З.Б. Барахоева // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы докладов XV Международной конф. – Чебоксары, 2005.
85. Acs, G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA 19104, USA. *Am. J. Clin. Pathol*, 2005, vol. 123 (Suppl.), pp. 13–57.
86. Bell, D.A. et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol*, 2004, vol. 35, no. 8, pp. 934–948.
87. Berek, J.S., Hacker, N.F. Ovarian and fallopian tubes. In: Haskell, C.M. (ed.). *Cancer Treatment* (4th ed.). – Philadelphia: W.B. Saunders, 1995.
88. Boger-Megiddo, I. & Weiss, N.S. Histologic subtypes and laterality of primary epithelial ovarian tumors. *Gynecol. Oncol*, 2005, vol. 97, no. 1 (April), pp. 80–83.
89. Buys, S.S., Partridge, E., Black, A. et al. PLCO Project Team Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, pp. 2295–2303.
90. Cadron, I., Leunen, K., Van Gorp, T. et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25(20), pp. 2928–37.
91. Campbell, S. Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, vol. 40, pp. 245–254.
92. Canis, M., Rabischong, B., Houille, C. et al. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002, no. 14, pp. 423–428.

93. Chapron, C., Fauconnier, A., Goffinet, F. et al. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynecologic pathology: results of a meta-analysis. *Human Reproduction*, 2002, no. 17, pp. 1334–1342.
94. Chiaffarino, F., Parazzini, F., Surace, M. et al. Diet and risk of seromucinous benign ovarian cysts. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003, vol. 110, no. 2, pp. 196–200.
95. Clarke Pearson, D.L. Screening for Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med*, 2009, vol. 361, pp. 170–177.
96. Ebell, M.H., Culp, M.B., Radke, T.J. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. *Am J Prev Med*, 2016, vol. 50(3), pp. 384–94.
97. Eltabbakh, G.H., Charboneau, A.M., Eltabbakh, N.G. Laparoscopic surgery for large benign ovarian cysts. *Gynecol. Oncol*, 2008, vol. 108, no. 1, pp. 72–76.
98. Emoto, M., Obama, H., Horiuchi, S. et al. Transvaginal color Doppler ultrasonic characterization of benign and malignant ovarian cystic teratomas and comparison with serum squamous cell carcinoma antigen. *Cancer*, 2000, vol. 88(10), pp. 2298–304.
99. Escudero, J.M., Auge, J.M., Filella, X., Torne, A., Pahisa, J., Molina, R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin. Chem*, 2011, vol. 57, pp. 1534-1544.
100. Ewald-Riegler, N.L. et al. Borderline tumors of the ovary: clinical course and prognostic factors. *Oncology*, 2012, vol. 35, no. 1–2, pp. 28–33.
101. Faluyi, O., Mackean, M., Gourley, C. et al. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, no. 9, pp. CD007696.
102. Faten Moghadam, A., Stieber, P. Sensible use of tumor markers. J. Hartmann (ed.). – Basel, Switzerland: Springer Verlag. Editiones Roche. 1993, 70 S.
103. Ferlay, J., Shin, H.R. Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D.M. GLOBOCAN, 2008, vol. 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase, no. 10, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.

104. Fischerova, D. Ultrasound scanning of the and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*, 2011, vol. 38, pp. 246–266.
105. Fujiwara, H., Suzuki, M., Takeshima, N., Takizawa, K., Kimura, E., Nakanishi, T., Yamada, K., Takano, H., Sasaki, H., Koyama, K. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumor Biology*, 2015, pp. 1045–1053.
106. Gerdes, J. et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol*, 1991, vol. 138, pp. 867–873.
107. Gokcu, M. et al. Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes – a multicenter study. *Journal of Ovarian Research*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 1–8
108. Goodman, M.T. & Howe, H.L. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. *Cancer*, 2003, vol. 97, no. 10 (Suppl.), pp. 2615–2630.
109. Goodman, M.T. & Shvetsov, Y.B. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the US., 1995–2004. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2009, no. 18, pp. 132–139.
110. Goodman, M.T. & Shvetsov, Y.B. Rapidly increasing incidence of papillary serous carcinoma of the peritoneum in the United States: fact or artifact? *Int J Cancer*, 2009, vol. 124, no. 9, pp. 2231–2235.
111. Goodman, M.T., Correa, C.N., Tung, K.H., Roffers, S.D., Cheng, Wu.X., Young, J.L. Jr., Wilkens, L.R., Carney, M.E., & Howe, H.L. Stage at diagnosis of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. *Cancer*, 2003, vol. 97, no. 10 (Suppl.), pp. 2648–2659.
112. Govan, L., Lester, L., Norris, H. Mistaking of ovarian cancer. *Obstet. Gynecol*, 1985.
113. Hamm, B., Ferstner, R. MRI and CT of the female pelvis. – Germany: Springer, 2007, pp. 50–75.

114. Hart, W.R., Norris, H.J. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer*, 1973, vol. 31(5) (May), pp. 1031–45
115. He, Q., Zhang, J., Zou, S. et al. Concentration of thymidine kinase 1(S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity. *Oncol. Rep*, 2005, vol. 14, pp. 1013–1019
116. Higgins, R.V., Matkins, J.F., Marroum, M.C. Comprasion of fine-needle aspiracion cytologic findings of ovarian cysts with ovarian histologic findings. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, vol. 180 (3), pp. 550–3.
117. Holt, Victoria L., Daling, Janet, R., McKnight, Barbara et al. Cigarette smoking and functional ovarian cysts. *American Journal of Epidemiology*, 1994, vol. 139, no. 8, p. 781.
118. Jersus, J., Woodruff, T. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med*, 2009, no. 360, pp. 902–911.
119. Jin, F., Shu, X.O., Devesa, S.S., Zheng, W., Blot, W. J. & Gao, Y.T. Incidence trends for cancers of the breast, ovary, and corpus uteri in urban Shanghai, 1972–89. *Cancer Causes Control*, 1993, vol 4, no. 4(July), pp. 355–360.
120. Kaern, J., Tropé, C.G., Abeler, V.M. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer*, 1993, vol. 71(5), pp. 1810–20.
121. Kaijser, J., Bourne, T., Valentin, L., Sayasneh, A., Van Holsbeke, C., Vergote, I., Testa, A.C., Franchi, D., Van Calster, B., Timmerman, D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 9–20.
122. Kalmantis, K., Rodolakis, A., Daskalakis, G., Antsaklis, A. Characterization of ovarian tumors and staging ovarian cancer with 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with pathologic findings. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, vol. 23(3), pp. 469–74.

123. Kerr, C. Early detections of ovarian cancer possible? *Lancet Oncol*, 2008, no. 9, pp. 211–4.
124. Kohler, B.A., Ward, E., McCarthy, B.J., Schymura, M.J., Ries, L.A., Ehemann, C., Jemal, A., Anderson, R.N., Ajani, U.A. & Edwards, B.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, vol. 103, no. 9 (May), pp. 714–736.
125. Koper, N.P., Kiemeny, L.A., Massuger, L.F., Thomas, C.M., Schijf, C.P. & Verbeek, A.L. Ovarian cancer incidence (1989–1991) and mortality (1954–1993) in The Netherlands. *Obstet. Gynecol*, 1996, vol. 88, no. 3 (September), pp. 387–393.
126. Kurman, R.J., Trimble, C.L. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol*, 1993, vol. 12(2), pp. 120–7.
127. Leake, J.F., Currie, J.L., Rosenshein, N.B. et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol. Oncol*, 1992, vol. 47(2), pp. 150–8.
128. Leary, A., Petrella, M.C., Pautier, P. et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol. Oncol*, 2014, vol. 132(1), pp. 23–7.
129. Lee, S., Shover, L., Partridge, A. et al. American Society of clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 2006, no. 24, pp. 2917–2931.
130. Levine, D., Brown, D.L., Andreotti, R.F., Benacerraf, B., Benson, C.B., Brewster, W.R., Coleman, B., Depriest, P., Doubilet, P.M., Goldstein, S.R., Hamper, U.M., Hecht, J.L., Horrow, M., Hur, H.C., Marnach, M., Patel, M.D., Platt, L.D., Puscheck, E, Smith-Bindman, R. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 2010, vol. 256, no. 3, pp. 943–954.
131. Lichtenstein, P. et al. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J. Intern. Med*, 2002, vol. 252, no. 3, pp. 184–205.

132. Lin, P.S., Gershenson, D.M., Bevers, M.W. et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer*, 1999, vol. 85(4), pp. 905–11.
133. Lynch, H.T., Fusaro, R.M., Lynch, J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev*, 1995, vol. 19, no. 3, pp. 219–233.
134. Manchul, LA. et al. Borderline epithelial ovarian tumors: a review of 81 cases with an assessment of the impact of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, vol. 22, no. 5, pp. 867–874.
135. Manegold-Brauer, G., Bellin, A.K., Tercanli, S., Lapaire, O., Heinzelmann-Schwarz, V. The special role of ultrasound for screening, staging and surveillance of malignant ovarian tumors: distinction from other methods of diagnostic imaging. *Arch. Gynecol. Obstet*, 2012, vol. 289, pp. 491–498.
136. Mark, E. et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma. *Cancer*, 2004. vol. 100, no. 5, pp. 1045–1052.
137. Molina, R., Escudero, J.M., Augé, J.M., Filella, X., Foj, L., Torné, A., Lejarcegui, J., Pahisa, J. HE 4 a novel tumors marker for ovarian cancer : comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases. *Tumor Biol*, 2011, vol. 32, pp. 1087–1095.
138. Moore, R.G., Brown, A.K., Miller, M.C. et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynaecol. Oncol*, 2007, vol. 108, no. 2, pp. 402–408.
139. Nakayama, K., Nakamura, K., Ishibashi, T., Sanuki, K., Ishikawa, M., and Kyo, S. Molecular-Biological Characteristics of Type I, Ovarian Low-Grade Serous and Mucinous Carcinomas and Prospects of Molecular-Targeted Therapy. *J Carcinog Mutagen*, 2016, no. 7, p. 2.
140. Nishimura, M., Wakabayashi, M., Hashimoto, T. et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum; analysis of clonality of peritoneal tumors. *J. Gastroenterology*, 2000, vol. 35 (7), pp. 540–7.
141. Okamura, H., Katabuchi, H. Detailed morphology of the human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. *Ital J Anat Embriol*, 2001.

142. Okamura, H., Katabuchi, H. Pathophysiological dynamics of human ovarian surface epithelial cells in epithelial ovarian carcinogenesis. *Int Rev Cytol*, 2005.
143. Perminova, S.G., Nazarenko, T.A., Ibragimova, M. et al. Assessment of ovarian reserve in infertile women with thyroid auto immunity. In: Abstracts of the 26th Annual Meeting of ESHRE. – Rome, 2010, pp. i40.
144. Prat, J., Ribé, A. & Gallardo, A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*, 2005, vol. 36, no. 8 (August), pp. 861–70.
145. Promecene, P.A. Laparoscopy in gynecologic emergencies. *Semin Laparoscopy Surg*, 2002, Mar, vol. 9, no. 1, pp. 64–75.
146. Przybycin, C.G., Kurman, R.J., Ronnett, B.M., Shih, Ie.M., Vang, R. Are all pelvic (non uterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am. J. Surg. Pathol*, 2010, vol. 34, pp. 1407–1416.
147. Reznick, Rodney et al. Cancer of the Ovary. – Cambridge university press, 2007, 2177 p.
148. Rubin, S.C. et al. BRCA 1, BRCA 2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1998, no. 178, pp. 670–677.
149. Sampaio, M., Serra, V., Miro, F. et al. Development of ovarian cysts during gonadotropin releasing hormone agonists (GnRHa) administration. *Human Reproduction*, 1991, vol. 6, no. 2, pp. 194–197.
150. Scollo, P., Pagano, M.R. Borderline ovarian tumors. Case reports and review of literature. *Eur. J. Gyn. Oncol*, 1995, vol. 16, no. 3, pp. 232–237.
151. Seidman, J. et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int. J. Gynecol. Pathol*, 2004, vol. 23, no. 1, pp. 41–44.
152. Seidman, J.D., Kurman, R.J. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*, 2000, vol. 31(5), pp. 539–57.

153. Serebrennicova, K.G., Kuznetsova, E.P., Lapshikin, A.A. et al. Modern technology to treat infertility in women with ovaries operated on. *Int. J. Exp. Educ*, 2011, no. 1, pp. 26–29.
154. Sherri, L. Stewart. Ovarian Cancer Incidence: Current and Comprehensive Statistics, Ovarian Cancer Clinical and Therapeutic Perspectives. Dr. Samir Farghaly (Ed.). – 2012. – ISBN: 978-953-307-810-6, InTech,
155. Singer, G., Oldt, R. 3rd, Cohen, Y. et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2003.
156. Skirnisdottir, I. et al. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, 2008, vol. 123, no. 8, pp. 1897–1901.
157. Skirnisdottir, I., Garmo, H., Wilander, E., Holmberg, L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2008, vol. 123(8), pp. 1897–901.
158. Sornsukolrat, S., Tuipae, S. Prognostic factors and survival of borderline ovarian tumors in Rajavithi Hospital between 1979–2006 A.D. *J Med Assoc Thai*, 2012, vol. 95, no. 9, pp. 1141–1148.
159. Svintsitskiy, V.S. et al. Recurrence of borderline ovarian tumors. *Exp. Oncol*, 2013, vol. 35, no. 2, pp. 118–121.
160. Tamakoshi, K., Kondo, T., Yatsuya, H., Hori, Y., Kikkawa, F. & Toyoshima, H. Trends in the mortality (1950–1997) and incidence (1975–1993) of malignant ovarian neoplasm among Japanese women: analyses by age, time, and birth cohort. *Gynecol. Oncol*, 2001, vol. 83, no. 1 (October), pp. 64–71.
161. Taylor, E., Williams, C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. *J. Fertil Steril*, 2008.
162. Taylor, H.C., Surg, Jr. Malignant and semi malignant tumors of the ovary. *Gynecol. Obstet*, 1929, vol. 48, pp. 204–230.

163. Thun, M.J. Jemal, A. & Ward, E. Global cancer incidence and mortality. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 9th Edition. 2011, 241 p.
164. Thun, M.J., DeLancey, J.O., Center, M.M., Jemal, A. & Ward, E.M. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*, 2010, vol. 33, no. 1, pp. 100–110.
165. Tinelli, R. et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol. Oncol*, 2006, vol. 100, no. 1, pp. 185–191.
166. Valentin, L., Ameye, L., Franchi, D., Guerriero, S., Jurkovic, D., Savelli, L., Fischerova, D., Lissoni, A., Van Holsbeke, C., Fruscio, R., Van Huffel, S., Testa, A., Timmerman, D. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 80–89.
167. Van Gorp, T., Cadron, I., Despierre, E., Daemen, A., Leunen, K., Amant, F., Timmerman, D., De Moor, B., Vergote, I. HE 4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br. J. Cancer*, 2011, vol. 104, pp. 863–870.
168. Vasconcelos, I., Olschewski, J., Braicu, I., Sehouli, J. Limited efficacy of platinum based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors Department of gynecology Campus Virchow, Charit Medical University of Berlin, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct*, 2015, no. 186, pp. 26–33.
169. Vassilopoulos, I. et al. Evaluation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 Cip 1 in epithelial ovarian tumors of low malignant potential and adenocarcinomas. *Histol. Histopathol*, 2003, vol. 18, pp. 761–770.
170. Zanetta, G., Rota, S., Chiari, S. et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19(10), pp. 2658–64.