

ДЕМУРА АЛИНА АНДРЕЕВНА

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Наталья Владимировна Спиридонова

Официальные оппоненты:

Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндокринологии репродукции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Куценко Ирина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, д.165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Одной из самых актуальных проблем современной гинекологии является своевременная диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников, особенно у женщин репродуктивного возраста (Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., 2014; Адамян Л.В., Серов В.Н., 2018). Учитывая бессимптомное течение заболевания на начальных этапах, отсутствие полноценных диагностических алгоритмов (Жордания К.И., 2012), 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 (Радзинский В.Е., Духин А.О., 2006). 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 (Михельсон А.Ф., Рымашевский А.Н. и соавт., 2012; Баранов И.И. и соавт., 2018).

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 исследованиях 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 (Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю., 2007; Ашрафян Л.А. и соавт., 2015; Ebell M.H. et al., 2016). Однако большинство разработок не выделяют отдельно группу женщин репродуктивного возраста (Гаспаров А.С., Жордания К.И. и соавт., 2013).

Современные модели ранней диагностики рака яичников основаны на сочетании ультразвукового трансвагинального сканирования и исследования онкомаркера СА-125 (Przybycin S.G., et al. 2010). 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. (Манухин И.Б. и соавт., 2006), также доказано, что нормальные уровни титра СА-125, как правило, выше у пременопаузальных женщин, увеличивая тем самым вероятность ложноположительных результатов (Fujiwara H. et al., 2015).

В 2012 году S. Campbell, в 2013 году J. Kaijser с соавторами опубликовали результаты исследования, полученного международной группой исследователей, в котором были

предложены две модели для определения доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, включающие более 40 клинических и ультразвуковых переменных. Результатом данной работы явился вывод, что распознавание типичной ультразвуковой картины опытным врачом – лучший способ охарактеризовать патологию яичников, а СА-125 не улучшает диагностической точности в предсказании злокачественности процесса (Fischerova D., Van Gorp T., 2011; Valentin L., 2013). 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 клиничко-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).

Практическая значимость. 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 применением 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, личное участие автора.

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 чтениях – 2018 «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» (Самара, 2018); XII Научно-образовательном форуме «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) и 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 также внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Объектом исследования стали 168 пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет) с опухолями и опухолевидными образованиями яичников с подозрением на онкопатологию. 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. Согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г.: 101 (60,1 %) пациентка с доброкачественными образованиями, 24 (14,3 %) пациенток с пограничными опухолями и 43 (25,6 %) женщины со злокачественными опухолями.

Произведены тщательный сбор и анализ акушерско-гинекологического анамнеза, данных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования (клинический и биохимический анализ крови, опухолевые маркеры, генетические исследования BRCA 1 и 2). В целом проанализировано более 140 параметров. Статистический анализ проводился в среде статистического пакета SPSS25 (номер лицензии 20130626-3) и Microsoft Excel.

В качестве описательных статистик для количественных показателей даны абсолютные значения и относительные частоты (в процентах). 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 оценки совокупного влияния изучаемых факторов и наиболее значимых признаков использовали множественный регрессионный анализ с пошаговым включением и исключением предикторов. 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.

В проведенной нами работе статистическая обработка данных и прогнозирование были разделены на два этапа:

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

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, также произведен анализ ROC-кривых разработанных нами моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом клинические проявления заболевания на дооперационном этапе отличались многообразием, отсутствовали отличия в зависимости от вида опухолевого процесса в наличии жалоб ($p = 0,748$), жалоб на боли внизу живота ($p = 0,161$), диспареунию ($p = 0,767$), увеличение живота в объеме ($p = 0,688$), отсутствие самостоятельной беременности в анамнезе ($p = 0,963$), отсутствовали отличия в возрасте менархе ($p = 0,163$) и дебюта половой жизни ($p = 0,961$), наличии нарушений овариально-менструального цикла ($p = 0,844$).

Снижение числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», выдвигается как один из факторов риска развития неоплазии в яичнике (Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е., 2000). При проверке данной гипотезы сравнительным анализом отличий в паритете ($p = 0,68$), наличии бесплодия первичного и вторичного ($p = 0,31$), причин бесплодия ($p = 0,56$) в анамнезе не получено.

По мнению Okamura H. и Katabuchi H. (2001; 2005), эндометриоз может быть предшественником эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников, в проведенной нами работе при оценке гинекологической патологии аденомиоз ($p = 0,172$) и наружный генитальный эндометриоз ($p = 0,692$) встречались с одинаковой частотой у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями.

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 (Singer G., Oldt R., 2003). В нашем исследовании не выявлено отличий в отягощенной наследственности по онкологической патологии 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 зарубежных авторов (Singer G., Oldt R. 3rd, Cohen Y. et al., 2003).

Еще одним возможным «толчком» к развитию неопластического процесса в яичниках, влияющим на овариальный резерв яичника и репродуктивную функцию женщины, могут быть хирургические вмешательства на яичниках, перенесенные ранее. Оперативные вмешательства на яичниках ($p = 0,19$) и апоплексии яичников ($p = 0,346$) в анамнезе не явились факторами риска развития онкологического процесса.

Нами установлены метаболические особенности, ассоциированные со злокачественным процессом в яичниках, в виде дисбаланса анаболических и катаболических процессов, о чем

свидетельствуют минимальный уровень общего билирубина с максимальным уровнем мочевины и креатинина и из белков крови, компонентов свертывающей системы, отмечено повышение содержания фибриногена, что отражает повышение свертываемости крови, что, в свою очередь, подтверждает теорию об активации процессов катаболизма белков и свертывающей системы крови у онкологических пациентов (Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю., 2009). При оценке параметров клинического анализа крови выявлено достоверное повышение количества моноцитов при злокачественном процессе ($p = 0,040$), что рядом авторов расценивается как признак наличия хронического воспаления у пациенток молодого возраста (Жордания К.И., Паянидини Ю.Г., Калиничева Е.В., 2014).

Многофакторный анализ результатов клинического наблюдения, показателей метаболизма, гематологических характеристик с пошаговым исключением предикторов показал, 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, $p = 0,045$).

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 (Buys S.S., Partridge E., Black A. et al., 2011). 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 (доброкачественные опухоли – $46,22 \pm 12,73$ ед./мл; пограничные опухоли – $73,50 \pm 25,26$ ед./мл и злокачественные опухоли – $312,54 \pm 115,83$ ед./мл), что указывает на значимость данного диагностического признака и возможность его использования в ранней диагностике неопластического процесса в яичниках. Увеличение опухолевого маркера СА-125 в репродуктивном возрасте увеличивает шанс вероятности наличия пограничного или злокачественного процесса в яичниках в 3,83 раза (ДИ = 1,63–8,98, $p = 0,002$).

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. При оценке скорости кровотока и ИР в выявленном опухолевом образовании (Рисунок 1) обнаружено, что при злокачественных процессах определяется самая высокая скорость кровотока и ИР в образовании яичника ($p < 0,001$).

Для дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным процессом установлены следующие доплерометрические показатели кровотока: скорость 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, равный 0,98 ($p < 0,001$).

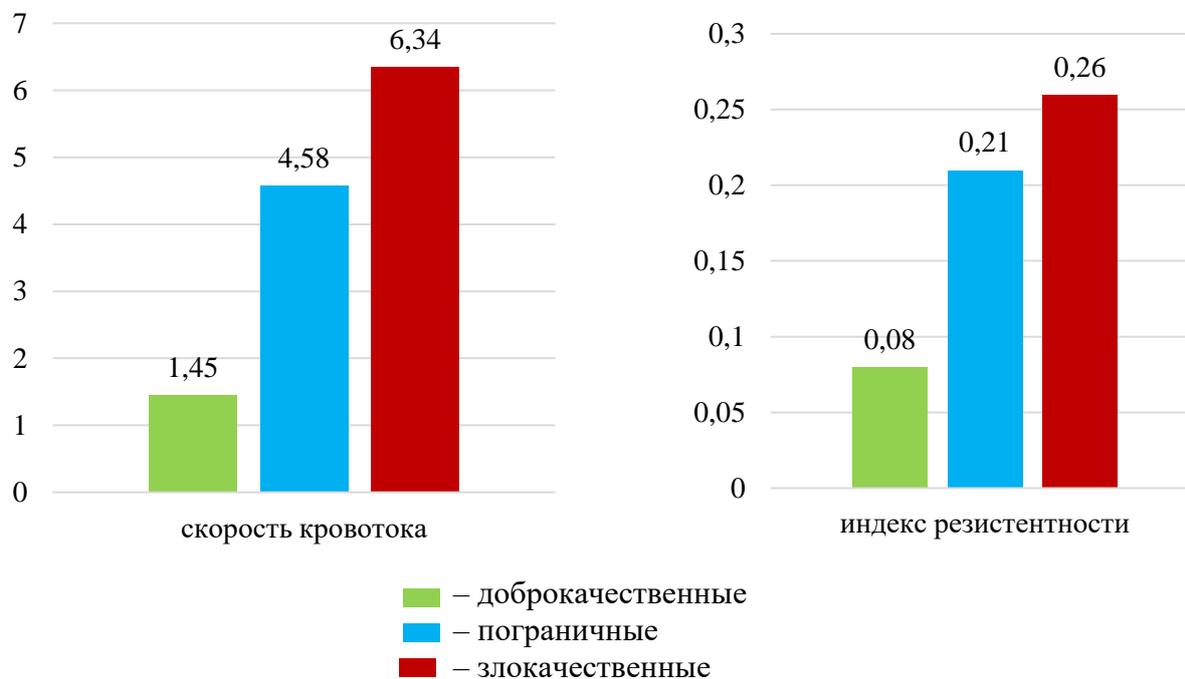


Рисунок 1 – Скорость кровотока в образовании яичника и индекс резистентности при доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях у пациенток репродуктивного возраста

При оценке факторов риска пограничных и злокачественных опухолей по данным ультразвукового исследования и по опухолевому маркеру в одномерных логистических моделях установлено, что солидная структура опухоли увеличивает риск в 18,12 раза (ДИ = 2,15–152,81), наличие кровотока в образовании яичника повышает риск в 9,05 раза (ДИ = 3,80–21,53), кистозно-солидная структура опухоли – в 5,61 раза (ДИ = 2,54–12,36), наличие разрастаний на внутренней поверхности капсулы образования яичника – в 3,44 раза (ДИ = 1,78–6,63) и бугристая поверхность капсулы опухоли – в 2,57 раза (ДИ = 1,30–5,10).

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, $P = 0,004$). При этом, по данным ультразвукового исследования, дифференциальная диагностика между пограничным и злокачественным процессом в яичниках затруднена.

На основании многомерного математического анализа наличие перегородок в образовании яичников повышает вероятность злокачественного процесса в 2,9 раза (коэффициент регрессии 1,07, $p = 0,043$).

При оценке проведенного в ГБУЗ СОКОД хирургического лечения пациенток репродуктивного возраста с образованиями яичников 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, что было возможно благодаря соблюдению строго индивидуального подхода, тщательного исследования коллатерального яичника, лимфоузлов малого таза при операции, интраоперационном цитологическом и гистологическом исследованиях материала.

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 ($p = 0,013$).

Таблица 1 – 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
p	0,013		0,628	

По результатам хирургического лечения, согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г., встречались следующие типы опухолей: 116 (69,05 %) эпителиальные, опухоли стромы полового тяжа – 9 (5,36 %), герминоклеточные – 35 (20,8 %) (Рисунок 2). У 8 (4,76 %) пациенток при морфологическом исследовании выявлено опухолевидное образование яичников.

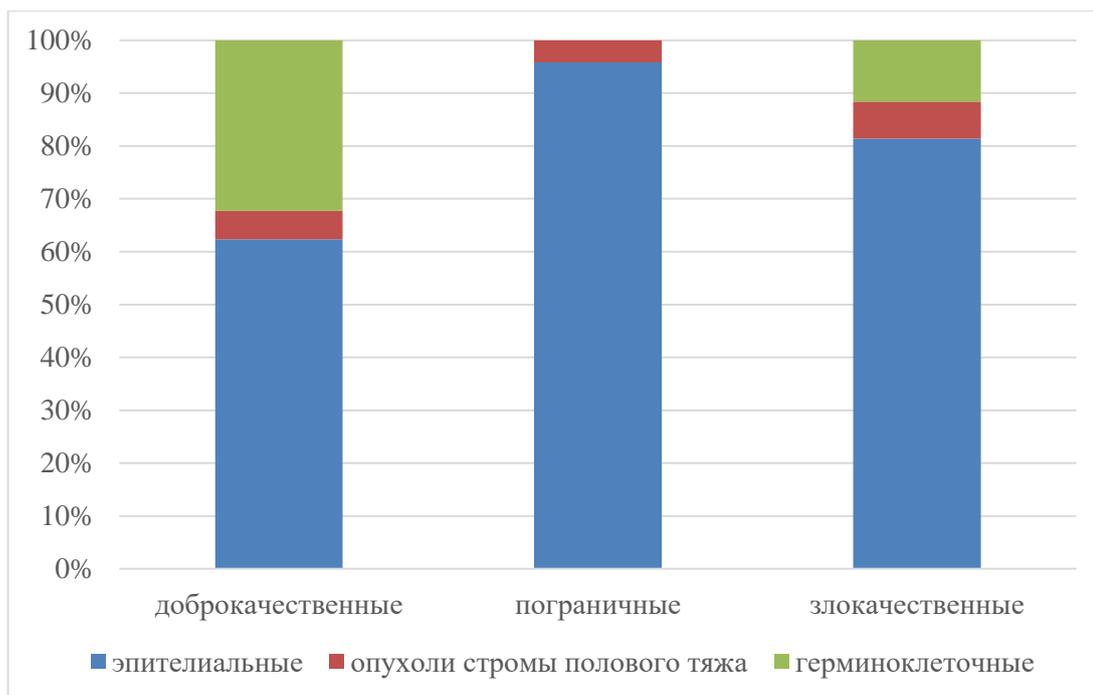


Рисунок 2 – Типы опухолей яичников согласно морфологической классификации ВОЗ

Среди эпителиальных опухолей преобладали 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 3).

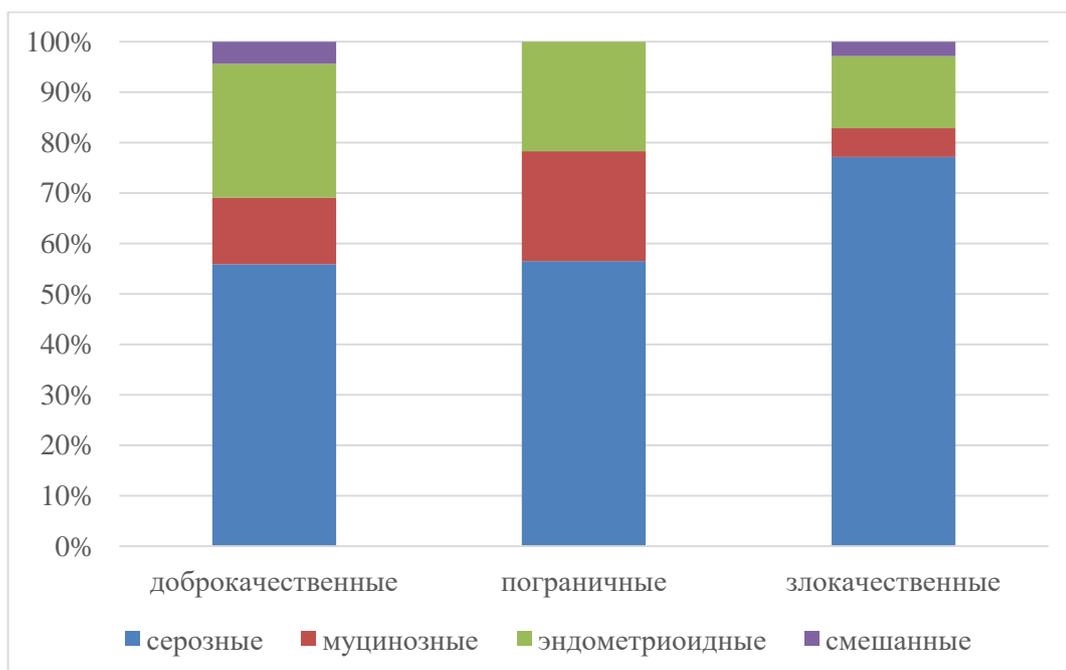


Рисунок 3 – Морфологический характер эпителиальных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста с опухолями яичников

При математическом прогнозировании опухолевого процесса в яичниках на первом этапе произведена оценка риска наличия пограничных или злокачественных опухолей по сравнению с доброкачественными опухолями яичников у женщин репродуктивного возраста.

На втором этапе разработаны модели расчета вероятности возникновения злокачественной опухоли в яичниках по сравнению с пограничной у пациенток репродуктивного возраста (Таблица 2). Первично пациентки были сформированы в группу повышенного риска пограничного или злокачественного образования яичников по данным ультразвукового исследования (на первом этапе), а затем произведен расчет вероятности злокачественного процесса в яичниках по клиничко-анамнестическим данным. По силе влияния увеличивали риск злокачественного образования в яичниках первичное бесплодие, увеличение живота в объеме, отсутствие беременности в анамнезе (чувствительность 83 %, специфичность 73 %) (Таблица 3).

Таблица 2 – Модель расчета вероятности опухолевого процесса (пограничной и злокачественной опухоли) в яичниках

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

Таблица 3 – Модель расчета вероятности злокачественного процесса в яичниках по результатам ультразвукового исследования (на первом этапе) и клинико-анамнестическим данным.

Фактор риска	Градации фактора риска	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95 % ДИ)	P
Отсутствие беременности в анамнезе	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

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 метроррагии (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, равный 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 2013 г., 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) и 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 органосохраняющие 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 органосохраняющим 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:**

1. Демура, А.А. Особенности морфологического строения пограничных и злокачественных опухолей яичников при органосохранном оперативном лечении у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 51–56.
2. Демура, А.А. Ультразвуковые аспекты и скрининг опухолей и опухолевидных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, А.А. Демура, В.О. Катюшина // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 61–66.
3. Демура, А.А. Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников [Текст] / Н.В. Спиридонова, А.А. Демура, В.Ю. Щукин // Медицинский алфавит. – 2020. – № 3 (1); № 16, Современная гинекология (2). – С. 38–42.
4. Демура, А.А. Особенности лабораторных данных в ранней диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников [Текст] / Н. В. Спиридонова, А.А. Демура // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 126–132.

Публикации в прочих изданиях:

5. Демура, А.А. Типы опухолей яичников и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова, В.Ю. Щукин // Новые технологии в онкологии: сб. материалов научно-практич. конф. – Самара, 2017. – С. 46.
6. Демура, А.А. Морфологические типы опухолей яичников и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, А.А. Демура // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017». – Москва, 2017. – С. 152–153.
7. Демура, А.А. Особенности морфологического строения пограничных и злокачественных опухолей яичников при органосохранном оперативном лечении у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Аспирантские чтения: материалы всерос. научно-практич. конф. с международным участием. – Самара, 2018. – С. 83–84
8. Демура, А.А. Органосохранное хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, А.А. Демура // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам VII Международной научно-практич. конф. – Москва, 2018. – № 1 (6). – С. 9–12.

9. Демура, А.А. Оценка предрасполагающих факторов риска развития неопластического процесса у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Аспирантские чтения – 2019: материалы всерос. научно-практич. конф. с международным участием, посвящ. 100-летию Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2019. – С. 157–160.

10. Демура, А.А. Исследование генов BRCA 1 и 2 у пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // XII Научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019». – Москва, 2019. – С. 78–79.

11. Демура, А.А. Паритет и бесплодие как фактор риска при выявлении опухолей яичников у пациенток в репродуктивном возрасте [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова, Н.В.Тюрина //XII Научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019». – Москва, 2019. – С. 79–81.

12. Демура, А.А. Общеклинические анализы крови как фактор риска при выявлении опухолей яичников у пациенток в репродуктивном возрасте [Текст] /А.А. Демура, Н.В. Спиридонова, С.В. Урываева // XII Научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019». – Москва, 2019 – С. 81–82.

13. Демура, А.А. Использование опухолеассоциированного маркера СА-125 в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации / 72-я научно-практическая конференция студентов и молодых учёных (Витебск. 22–23 апреля 2020 года): сб. материалов. – Витебск, 2020. – С. 127–129.

**Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ
и патент на полезную модель:**

14. Демура, А.А. Способ прогнозирования возможности озлокачествления опухоли яичника у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Патент на изобретение № 2713795.

15. Демура, А.А. Программа прогнозирования возможности озлокачествления образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Демура, Н.В. Спиридонова // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019616789.