На правах рукописи

БОРИСОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

КОМПЛЕКСНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

14.01.01- акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иркутск - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент ***Татьяна Александровна Макаренко***

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Михаил Николаевич Буланов

Официальные оппоненты:
Антонова Ирина Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения онкологических заболеваний, заведующая

Куценко Ирина Георгиевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, и.о. заведующая
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «_» июня 2018 года в_____часов на заседании диссертационного совета **Д 001.038.02** при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте http://health-family.ru

Автореферат разослан «_____»____2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук ***Гребенкина Людмила Анатольевна***

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Проблема дифференциальной диагностики опухолей придатков матки (ОПМ) в настоящее время остаётся весьма актуальной, не только в связи с ростом частоты этих заболеваний, но и с тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной и других систем организма. Существует целый ряд объективных факторов, определяющих важность этой проблемы, прежде всего впечатляющая статистика заболеваемости и смертности от опухолей данной локализации (Жордания К.И, 2012).

Большинство новообразований придатков матки являются доброкачественными, на их долю приходится 75-80% от всех истинных опухолей, злокачественные опухоли составляют 20-25% (Серов В.Н., 2009).

По ряду разных причин: отсутствие специфических симптомов, лёгкость перехода опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей), особенности распространения опухоли: имплантационный, гематогенный, лимфогенный, исходно агрессивное «поведение» опухоли, сложно дифференцировать доброкачественные опухоли придатков матки (ДОПМ) с начальными формами рака и с пограничными опухолями, что приводит к ошибкам в определении диагноза, увеличивает частоту неадекватных хирургических вмешательств, усложняет тактику лечения и ухудшает прогноз (Горбунова В.А., 2011, Никогосян С.О., 2010).

До настоящего времени основными методами диагностики ОПМ являются: двуручное влагалищное исследование, ультразвуковое трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование малого таза (в серошкальном изображении и с цветовой допплерографией) и определение уровня онкомаркёра (ОМ) - углеводного муцинового антигена (CA125).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) давно и заслуженно рассматривается в качестве одного из ключей к решению проблемы дифференциальной диагностики ДОПМ и злокачественных опухолей придатков матки (ЗОПМ). (Панкратова И.Б., 2011; Fischerova D., 2011). Другим актуальным методом дифференциальной диагностики ОПМ является определение уровня ОМ. Например, CA125 с 1989 года рекомендован Международным противораковым союзом для дооперационной диагностики характера опухоли яичника и последующего мониторинга больных. До настоящего времени этот ОМ является маркёром скрининга рака яичника (РЯ), несмотря на низкие показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) (Буланов М.Н., 2014; Escudero J.M., 2011; Molina R., 2011).

С целью улучшения диагностической точности (Acc) ОМ для дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ R. Moore et al. (2008) используя показатели двух ОМ: CA125 и белка 4, придатка яичка, человеческого (HE4) при помощи логистического регрессивного анализа разработали алгоритм риска рака яичника (ROMA), который позволяет разделить пациенток на группы с высоким и низким риском развития РЯ в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте.

Однако, несмотря на высокие проценты точности ультразвуковой диагностики, высокие показатели Se и Sp ROMA, проблема ранней дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ остаётся далёкой от разрешения.

Возможно, именно комбинация УЗИ и ОМ позволит перейти от эпохи диагностики РЯ на 3-4 стадии к эре раннего выявления ЗОПМ и спасёт жизни многих женщин. Решению этих задач было посвящено данное диссертационное исследование.

Цель исследования: разработка и внедрение научно-обоснованного алгоритма эффективной дифференциальной диагностики опухолей придатков матки.

Задачи:

1. Изучить особенности анамнеза и клинической картины у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки.
2. Определить диагностическую ценность изолированного использования ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки в пре- и постменопаузе.
3. Изучить диагностическую ценность изолированного использования онкомаркёров CA125, HE4 и ROMA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки в пре- и постменопаузе.
4. Изучить диагностическую ценность сочетанного использования ультразвукового исследования и онкомаркёров CA125, HE4 и ROMA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки в пре- и постменопаузе.
5. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки в пре- и постменопаузе.

Научная новизна исследования:

Впервые проведён сравнительный анализ диагностической ценности ультразвуковых критериев и биохимических онкомаркёров, при их изолированном использовании, а также в сочетании друг с другом в дифференциальной диагностике опухолей придатков матки.

Впервые оценена диагностическая значимость использования ОМ HE4 и ROMA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки.

Впервые разработан алгоритм дифференциальной диагностики новообразований придатков матки в пре- и постменопаузе, учитывающий возраст, данные ультразвукового исследования, а также онкомаркёров CA125, HE4 и ROMA. Использование этого алгоритма позволило дифференцировать ДОПМ и ЗОПМ с чувствительностью 95%, специфичностью 93% и точностью 94%.

Впервые разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» для определения вероятности наличия у пациентки доброкачественной или злокачественной опухоли придатком матки. Данная модель может быть использована в качестве системы помощи в принятии решения при дифференциальной диагностике новообразований придатков матки.

Теоретическая и практическая значимость работы:

На основании проведенного сравнительного анализа клинико-анамнестических данных, были выявлены достоверные различия данных анамнеза и клинической картины у больных с ДОПМ и ЗОПМ.

Доказана целесообразность использования ультразвукового метода с подсчётом баллов для дифференциальной диагностики ОПМ, в связи с ее высокой специфичностью независимо от возраста пациенток.

Доказана низкая диагностическая значимость изолированного использования ОМ CA125 в дифференциальной диагностике ОПМ. При этом выявлена высокая специфичность изолированного использования ОМ HE4 у женщин всех возрастных групп.

Научно обоснован, разработан и апробирован на региональном уровне алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и ЗОПМ, учитывающий возраст больных, данные УЗИ, а также онкомаркёров CA125, HE4 и ROMA.

Для врачей практического здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь больным с опухолями придатков матки, в дополнение к разработанному алгоритму, предложена компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» с целью оценки вероятности наличия доброкачественной или злокачественной ОПМ, при этом получение двух крайних категорий вероятности позволяют прогнозировать результат с точностью 100 %.

Методология и методы исследования. Научное исследование проведено согласно предварительно созданной программе обследования больных, предусматривающей: анализ клинико-анамнестических данных, клинические и биохимические исследования крови, УЗИ в «В-режиме», цветовую допплерографию с последующей импульсной допплерометрией, определение уровня сывороточных ОМ: CA125 и HE4, расчёт ROMA, гистологическое исследование удалённых во время операции органов, статистическую обработку материала.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сравнительный анализ клинико-анамнестических особенностей (возраст, репродуктивная функция, жалобы, сопутствующая гинекологическая и соматическая патология), показал достоверные различия у пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки.

2. Ультразвуковое исследование (с подсчётом баллов), при его изолированном использовании оказалось высокоспецифичным (Sp-96%), но недостаточно чувствительным (Se-81%) методом дифференциальной диагностики опухолей придатков матки, для пациенток в пре- и постменопаузе.

3. Онкомаркёр HE4 является высокоспецифичным (Sp-100%) для дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ у женщин всех возрастных групп. ROMA у пациенток в постменопаузе с опухолевыми образованиям придатков матки не улучшает показателей диагностической точности по сравнению с изолированным использованием онкомаркёров CA125 или HE4.

4. Алгоритм «УЗИ + ROMA» является как высокочувствительной, так и высокоспецифичной методикой для дифференциальной диагностики новообразований придатков матки.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора. Достаточный массив фактических данных, избранный дизайн и методы исследования, адекватные сформулированным в работе целям и задачам, разносторонний статистический анализ обеспечили достоверность полученных

результатов.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: VII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013» (Москва, 2013), на IV Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа (Владимир, 2014), на VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2015), на научно–практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2016), на VII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Барнаул, 2016), на I национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2016).

Автором самостоятельно проведен набор пациенток, анкетирование, сбор анамнеза, УЗИ, создана электронная база данных, проведена систематизация клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных. При непосредственном участии автора проведена статистическая обработка полученных результатов. Автором лично сформулированы положения, выводы, практические рекомендации, являющиеся логическим завершением проведенного исследования, а также подготовлены публикации по материалам работы.

Внедрение результатов работы в практику. Полученные результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах: оперативной гинекологии ИПО, перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета; лучевой диагностики ИПО; онкологии и лучевой терапии с курсом ПО Красноярского ФБОУ ВО им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также внедрены в клиническую практику государственных бюджетных учреждений здравоохранения Красноярского края: Краевое Государственное бюджетное учреждение «Красноярская межрайонная Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С Карповича», Краевое Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский межрайонный родильный дом №5 «Женская консультация №2», Краевое Государственное учреждение здравоохранения

«Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Получен Патент РФ на изобретение № 20156165423 «Risk Ovarian Cancer v. 2.2».

Публикации. По материалам диссертации в России опубликовано 17 печатных работ, из них 4 - в реферируемых ВАК журналах. Выдан патент Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 20156165423 «Risk Ovarian Cancer» от 15.09.2015 года.

Структура и объем работы: работа изложена на 156 листах машинописного текста. Диссертация состоит из 3 глав, посвященных обзору литературы, результатам, полученным в ходе выполнения работы, и их обсуждению; выводов; практических рекомендаций, а также списка литературы; содержит 42 таблицы, 30 рисунков. Библиографический указатель включает 207 источников, из них 99 русских, 108 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящая работа проводилась на базе негосударственного медицинского учреждения ООО «Медико Профи» г. Красноярска, а также: Красноярского Краевого клинического онкологического

диспансера им А.И. Крыжановского, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №4» и КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича, ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В.Ф Войно - Ясенецкого».

Для достижения цели работы в период с 2009 по 2016 г. в исследование было включено 200 пациенток с опухолевыми образованиями в проекции придатков матки. Обследуемые были разделены на группы и подгруппы: 1 группу составили пациентки в пременопаузальном возрасте, 2 группу - пациентки в постменопаузе. 1а - больные пременопаузального возраста со ЗОПМ, 1б - пациентки пременопаузального возраста с ДОПМ. Подгруппа 2а - пациентки в постменопаузе со ЗОПМ, 2б - женщины в постменопаузе с ДОПМ. Критерии включения: возраст от 18 лет и старше, наличие по данным УЗИ опухолевых образований (одно- или двухсторонних) в проекции придатков матки от 30 мм и более. Критерии исключения: беременность на момент обследования и операции по поводу ЗОПМ в анамнезе.

Изучались клинико-анамнестические данные (жалобы, наследственные заболевания, особенности менструальной и репродуктивной функций, оперативные вмешательства в анамнезе, сопутствующая гинекологическая и соматическая патология), антропометрические и клинико-биохимические показатели пациенток (общего и биохимического анализа крови).

Иммунохимический метод: определялись ОМ CA125, HE4 и их количественный подсчёт в образцах крови при помощи иммунохимического анализатора ARCHITECT i2000SR, применяя технологию хемилюминесцентных иммунных исследований на микрочастицах ChemiFlex CMIA (chemi-luminescent microparticle immun assay). Производился расчёт ROMA. Референсные значения устанавливаются производителями соответствующих диагностических наборов.

УЗИ проводилось на аппарате «SONOACE X6» (Medison, Корея), с использованием трансабдоминального датчика 2-8 МГц и эндокавитального датчика частотой 4-10 МГц.

При обнаружении новообразований в малом тазу определялось их количество, локализация, форма и три линейных размера, а также внутренняя эхоструктура.

Затем с использованием цветовой допплерографии выполнялся качественный анализ гемодинамики в опухоли. При последующей импульсноволновой допплерометрии проводилась количественная оценка артериального внутриопухолевого кровотока с указанием максимальной скорости артериального кровотока (Vmax) и минимального индекса резистентности (IR min). Также измеряли максимальную скорость кровотока во внутриопухолевых венах (Vvmax).

В конце исследования данные В-режима, качественных и количественных показателей внутриопухолевой гемодинамики оценивались в баллах согласно таблице, предложенной М.Н. Булановым для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. В нашем исследовании балльная система взята за основу, адаптирована и применялась для дифференциальной диагностики ОПМ (Таблица 1).

Каждому ультразвуковому критерию присваивались баллы, сумма баллов

≥ 8 баллов расценивалась как высокий риск малигнизации (РМ); ≤ 7 баллов – низкий РМ.

Таблица 1 – Шкала балльной оценки опухолей яичников

Показатель	Количество баллов
Смешанная эхогенность	2
Перегородки:<3 мм ≥3 мм	1 2
Папиллярные включения: <4 мм ≥4 мм	1 2
Солидный компонент: <10 мм ≥ 10 мм	1 2
кровоток в перегородке в папиллярном/солидном компоненте	1 2
Распределение сосудов дихотомичное: ≥ 1:2	2
Максимальная скорость артериального кровотока (Vmax) ≥ 18 см/с IRmin ≤ 0,44 Максимальная скорость венозного кровотока(VVmax) ≥ 6 см/с	2 2 1

Морфологический метод. Во всех случаях проводилось морфологическое исследование удалённых во время операции тканей по стандартной технологии.

Для статистической обработки материала использовался статистический пакет IBM SPSS Statistics v.19 и MedCalc Statistical Software version 17.9.7.

В связи с тем, что большинство количественных параметров не подчинялись закону нормального распределения, описание данных параметров осуществлялось с помощью таких параметров как медиана (Me), 1 и 3 квартилей (Q_1 и Q_3). Количественные данные представлены в виде Me [Q_1; Q_3]. Для описания качественных данных рассчитывалась доля (%) наличия признака и ошибка доли (ОШ%). Для оценки статистической значимости различий между группами пациенток по количественным признакам использовался Критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий между группами по качественным признакам использовались критерии χ^2 и точный критерий Фишера. Для определения влияния различных факторов на риск развития ЗОПМ рассчитывался индекс отношения шансов (OR – odds ratio) и его 95% доверительный интервал (ДИ 95%), которые представлены в виде OR [L; U], где L – нижняя граница доверительного интервала, U – верхняя граница.

Для оценки диагностической ценности изучаемых ОМ и методов диагностики рассчитывались показатели Se, Sp, Acc, прогностичность положительного результата (PPV), прогностичность отрицательного результата (PNV) и их 95% доверительные интервалы, которые представлены в виде Se L-U, Sp L-U , Acc L-U, PPV L-U, PNV L-U. Помимо этого, для оценки диагностической ценности изучаемых ОМ и методов диагностики использовался ROC-анализ с расчётом площади под характеристической кривой, ее стандартной ошибки, а также статистической значимости отличия площади от 0,5. Оценка наличия связи между

данными анамнеза, ОМ, и результатами УЗИ производилась при помощи ранговой корреляции Спирмена с определением статистической значимости отличия полученного коэффициента корреляции от нуля.

Для построения инструмента определения вероятности наличия у женщин ДОПМ или ЗОПМ использовалась математическая модель многослойной нейронной сети прямого распространения. Ее построение производилось также с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе был произведен анализ анамнестических данных и особенностей клинико-лабораторных показателей у пациенток выделенных групп. Медиана возраста обследуемых женщин с ДОПМ составила 52,0 [43,0; 59,0] года, пациенток со ЗОПМ - 54,0 [47,8; 62,3] года, p=0,044. Для выявления нарушений массо-ростового соотношения нами был использован индекс массы тела (ИМТ) Кетле. При этом статистически значимых отличий по ИМТ между пациентками групп исследования не выявлено: у женщин с ДОПМ этот показатель составил 27,0 [23,3; 30,6], у пациенток со ЗОПМ - 26,0 [23,2; 31,4], p=0,964.

При анализе особенностей репродуктивной и менструальной функций у обследуемых женщин было установлено, что число пациенток с поздней менопаузой, имеющих как ДОПМ, так и ЗОПМ не имело статистически достоверных различий (p=0,379). Однако по количеству абортов в анамнезе между пациентками со ЗОПМ и ДОПМ имелись значимые различия. Так, больные с ДОПМ только в 24,6±3,9% случаев в анамнезе имели 3 и более абортов, в отличие от пациенток со ЗОПМ - в 43,6±5,6% случаев, p=0,005.

Влияние воспалительного процесса в придатках матки, а также эндометриоза на риск возникновения новообразований яичников отмечено многими авторами (Горбунова В.А., 2011; Серебренникова К.Г., 2010; Жордания К.И., 2012; Сонова М.М., 2012; Schuler S., 2013). Как видно из данных, представленных в Таблице 2, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и эндометриоз тела матки значимо чаще наблюдались у пациенток с ДОПМ, p=0,001.

Наличие операций на органах малого таза в анамнезе, по мнению некоторых авторов является фактором риска возникновения как ретенционных, так и истинных опухолей придатков матки (Серов В.Н., 1999; Серебренникова К.Г., 2010). В нашем исследовании лишь 8,2± 2,5% женщин с ДОПМ и 9,0±3,2% со ЗОПМ имели в анамнезе оперативные вмешательства на придатках матки, p=0,847.

Таблица 2– Частота и структура гинекологической патологии у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

Гинекологическая патология	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p_{I-II}
Миома матки	39 (50,0±5,6)	72 (59,0±19,8)	0,69 [0,39; 1,23] p=0,211*

Продолжение Таблицы 2

Гинекологическая патология	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p_{I-II}
Эндометриоз тела матки	12 (15,4±4,1)	38 (31,1±4,2)	0,40[0,19;0,83] p=0,001*
ВЗОМТ	11(14,1±3,9)	44 (36,1±4,4)	0,29 [0,14; 0,61] p=0,001*
Синдром поликистозных яичников	0 (0,0±0,0)	1(0,8±0,8)	1,65[1,47; 1,84] p=0,43*
Бесплодие в анамнезе	5 (6,4±2,8)	19 (15,6±3,3)	0,37 [0,13; 1,04] p=0,052*

*- статистическая значимость различий рассчитана с помощью точного критерия Фишера.

Как показали результаты проведенного исследования более половины обследуемых пациенток обеих групп в анамнезе имели ту или иную экстрагенитальную патологию. При этом, значимые различия были выявлены только относительно сочетания опухолей придатков матки и заболеваний органов дыхания: в 3,3±1,6% пациентки с ДОПМ имели сопутствующие заболевания органов дыхания, в сравнении с пациентками со ЗОПМ - 10,3±3,5% (p=0,043).

По данным литературы патогномоничные симптомы как при ДОПМ, так и при ЗОПМ отсутствуют, поэтому ориентация на симптомы не может служить целям ранней диагностики (Абдуллаева Л.М., 2009; Никогосян С.О., 2013). В данной работе были проанализированы все жалобы, предъявляемые пациентками в момент обращения к врачу, либо ретроспективно ими оценённые. При этом между пациентками с ДОПМ и ЗОПМ были выявлены значимые различия по частоте предъявляемых жалоб на диспепсию (у пациенток ДОПМ - в 1,6±1,1%, со ЗОПМ - в 7,7±3,0 %, p=0,033), дизурию (у пациенток с ДОПМ - в 5,7±2,1%, со ЗОПМ - в 15,4±4,1%, p=0,023) и наличие астенического синдрома (у пациенток с ДОПМ - у 9,0±2,6%, со ЗОПМ - у 19,2±2,2%, p=0,036). Остальные жалобы одинаково часто встречались как у женщин с ДОПМ, так и у больных со ЗОПМ.

После оперативного лечения была установлена окончательная нозологическая форма заболевания, в нашем исследовании преобладали эпителиальные опухоли, в группе с ДОПМ - в 76% случаев, в группе со ЗОПМ - в 77%. ЗОПМ 1 стадии в нашем исследовании диагностированы в 41,0±5,6% случаев, 2 стадии – в 9,0±3,2%, 3 стадии – в 28,2±5,1%, в 4 стадии - в 7,7±3,0% случаев, вторичные опухоли - в 14,1±3,9%.

Далее мы проанализировали данные УЗИ. В группе женщин со ЗОПМ значимо чаще максимальный линейный размер опухоли составлял 71 мм и более (p=0,031), хотя у 12 пациенток (15,4±4,1%) со ЗОПМ опухоль имела размеры от 30 до 39 мм, причём у трех больных (3,8%) диагностирован РЯ 3 стадии. В проведенном нами исследовании статистически значимых различий по частоте локализации новообразований (одно- или двухсторонние) в области придатков

матки выявлено не было. В группе с ДОПМ образования были односторонними- в 81,1±3,5% случаев, в группе со ЗОПМ- в 71,8±5,3% случаев (p=0,122), двухсторонними в группе с ДОПМ – в 18,8±3,5%, со ЗОПМ в 28,2±5,3% случаев (p=0,122), что согласуется с некоторыми литературными данными (Буланов М.Н., 2014; Никогосян С.О., 2010; Юхно Е.А., 2013; Campbell S., 2012; Valentin L.,2013). В нашей работе у пациенток в группе 1б+2б (ДОПМ) в 6,6±2,2% наблюдалась свободная жидкость в полости малого таза, в группе 1а+2а (ЗОПМ) в 51,3±4,6% случаев был отмечен этот признак, p=0,001.

Полученные нами данные об эхоструктуре образований и показателях внутриопухолевой гемодинамики представлены в Таблице 3.

Таблица 3–Показатели внутренней эхоструктуры новообразований и внутриопухолевой гемодинамики у женщин с ДОПМ и ЗОПМ

Показатель	Группа 1а+2а (ЗОПМ) Абс.,%, Me [Q1; Q3]	Группа 1б+2б (ДОПМ) Абс.,%,Me [Q1;Q3]	Статистическая значимость различий, pI-II
Толщина перегородок(мм)	n=34 (44,7%) 4,0[3,0; 6,0]	n=58 (46,0%) 2,5[2,0; 4,0]	<0,001
Солидный компонент (мм)	n=52 (68,4%) 27,5 [15,0; 40,7]	n=34 (27,0%) 23,0 [13,7;49,2]	0,707
Папиллярные включения (мм)	n=25 (32,9%) 10,0 [8,0;14,0]	n=30(23,8%) 7,5[5,0;10,0]	0,007
V max (см/сек)	n=51 (67,1%) 14,6 [7,8; 22,0]	n=33(26,2%) 7,9 [4,7;11,6]	0,001
IR min	n=48 (63,2%) 0,37[0,32; 0,50]	n=31 (24,6%) 0,44 [0,37; 0,64]	0,020
Vvmax (см/сек)	n=38 (50,0%) 6,5[4,9; 7,8]	n=27 (21,4%) 4,4 [3,5; 5,5]	0,002
Смешанная эхогенность	n=52 67, 1±5,3%	n=27 22,2 ±3,8%	<0,001
Анэхогенная, однородная эхоструктура	n=2 2,6±1,8%	n=27 22,1±3,8%),	<0,001
Дихотомичное деление сосудов ≥ 1:2	n=17 21, 1±4,6%	n=1 0,8±0,8%	<0,001

Показатели диагностической информативности результатов УЗИ представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Диагностическая информативность результатов изолированного УЗИ

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
УЗИ все пациентки (n=200)	0,81 0,71–0,88	0,96 0,91–0,98	0,90 0,87–0,91	0,93 0,86-0,99	0,89 0,83-0,94
УЗИ, группа 1 (n=85)	0,75 0,57–0,87	0,98 0,91–0,99	0,91 0,86–0,92	0,96 0,87-1,00	0,89 0,81-0,97
УЗИ, группа 2 (n=115)	0,84 0,72–0,92	0,94 0,85–0,98	0,90 0,85–0,91	0,91 0,83-0,99	0,88 0,81-0,96

В данной работе при выявлении ЗОПМ изолированное использование УЗИ с применением шкалы подсчёта баллов продемонстрировало, с одной стороны, высокую Sp - 98% и PPV - 96% у пациенток в пременопаузе; Sp - 94%, PPV - 91% у пациенток в постменопаузе, с другой стороны – не высокую Se - 75%, PNV - 89% (в пременопаузе) и Se - 84%, PNV - 88% у пациенток в постменопаузе

С целью повышения точности дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ мы изучили диагностическую значимость ОМ CA125, HE4 и ROMA. Были проанализированы показатели Se, Sp, Acc, PPV, PNV при изолированном использовании каждого ОМ и аналогичные показатели при их сочетании.

Проведенное исследование продемонстрировало, что показатели Se, Sp, Acc, PPV, PNV изолированного использования ОМ CA125 среди пациенток всех групп были не высокими (Таблица5).

Таблица 5–Диагностическая информативность изолированного использования CA125 у обследуемых женщин

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
CA125, группа 1 (n=85)	0,50 0,33–0,67	0,63 0,50–0,75	0,59 0,53–0,64	0,40 0,24-0,56	0,72 0,60-0,84
CA125, группа 2 (n=115)	0,76 0,63–0,86	0,82 0,70–0,89	0,79 0,74–0,82	0,76 0,64-0,88	0,82 0,72-0,91

Многочисленные данные литературы также указывают на низкую диагностическую Acc ОМ CA125 (Корнеева И.А., 2011; Северская Н.В., 2016; Сергеева Н.С., 2016; Escudero J. M., 2011; Bignotti E, 2011; Yan Z., 2014).

Следует отметить, что в нашем исследовании в 86% случаев ложноположительные результаты (ЛПР) показателя CA125 были при эндометриоидных кистах, в 67% случаев результаты CA125 были ложноотрицательными (ЛОР) при эндометриоидном раке яичника.

При изолированном использовании HE4 в данном исследовании ЛПР получено не было. ЛОР отмечены в 14,4% случаев. Se, Sp, Acc, PPV и PNV при изолированном использовании этого ОМ представлены в Таблице 6.

Таблица 6– Показатели диагностической информативности при изолированном использовании HE4

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
HE4, группа 1 (n=51)	0,73 0,48–0,89	1,00 0,91–1,00	0,92 0,85–0,93	1,00 1,00-1,00	0,90 0,81-0,99
HE4, группа 2 (n=67)	0,54 0,36–0,71	1,00 0,91–1,00	0,81 0,74–0,84	1,00 1,00-1,00	0,75 0,63-0,87

Таким образом, ни в одном случае, как в нашем исследовании, так и по данным других авторов (Moore R.G., 2009; 2011; 2012; Molina R., 2011; Hamed E.O., 2013), уровень HE4 не повышается в случаях с генитальным эндометриозом. ЛОР были в 63% случаев при метастатическом поражении яичника. В 100% уровень HE 4 был повышен у пациенток с эндометриоидным и светлоклеточным раком.

Показатели диагностической точности ROMA в нашем исследовании представлены в Таблице7.

Таблица 7–Показатели диагностической информативности ROMA

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
ROMA группа 1(n=51)	1,00 0,80–1,00	0,67 0,50–0,80	0,77 0,69–0,81	0,56 0,37-0,74	1,00 1,00-1,00
ROMA группа 2 (n=67)	0,79 0,61–0,90	0,80 0,65–0,90	0,79 0,73–0,83	0,73 0,58-0,89	0,84 0,72-0,96

Таким образом, в группе 1 (пременопаузальный возраст) Se и PNV ROMA составили 100%, что выше, чем у зарубежных авторов, при этом Sp была несколько ниже - 67% (против 75-93,8%) и низкая PPV-56%. В группе 2 (постменопаузальный возраст) в нашей работе показатели Se, Sp, PPV, PNV ROMA были невысокими. Среди ЛПР в 80% случаев это были эндометриоидные кисты, так как в этом случае были ЛПР показателей ОМ CA125.

Сравнительный анализ показателей диагностической ценности комплекса «УЗИ (баллы) +ROMA» и изолированного использования УЗИ и ОМ CA125 и HE4 представлен в Таблице 8.

Таблица 8 – Показатели диагностической информативности изолированных методов диагностики опухолей придатков матки и их комбинации

Методы диагностики и их комбинация	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
УЗИ, группа 1	0,75 (0,57-0,87)	0,98 (0,91-0,99)	0,91 (0,86-0,92)	0,96 (0,87-1,00)	0,89 (0,81-0,97)
УЗИ, группа 2	0,84 (0,72-0,92)	0,94 (0,85-0,98)	0,90 (0,85-0,91)	0,91 (0,83-0,99)	0,88 (0,81-0,96)

Продолжение Таблицы 8

Методы диагностики и их комбинация	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
CA125, группа 1	0,50 (0,33-0,67)	0,63 (0,50-0,75)	0,59 (0,53-0,64)	0,40 (0,24-0,56)	0,72 (0,60-0,84)
CA125, группа 2	0,76 (0,63-0,86)	0,82 (0,70-0,89)	0,79 (0,74-0,82)	0,76 (0,64-0,88)	0,82 (0,72-0,91)
HE4, группа 1	0,73 (0,48-0,89)	1,00 (0,91-1,00)	0,92 (0,85-0,93)	1,00 (1,00-1,00)	0,90 (0,81-0,99)
HE4, группа 2	0,54 (0,36-0,71)	1,00 (0,91-1,00)	0,81 (0,74-0,84)	1,00 (1,00-1,00)	0,75 (0,63-0,87)
ROMA, группа 1	1,00 (0,79-1,00)	0,67 (0,50-0,80)	0,77 (0,69-0,81)	0,56 (0,37-0,74)	1,00 (1,00-1,00)
ROMA, группа2	0,79 (0,61-0,90)	0,80 (0,65-0,90)	0,79 (0,73-0,83)	0,73 (0,58-0,89)	0,84 (0,72-0,96)
УЗИ+ROMA, группа 1	1,00 (0,80-1,00)	0,67 (0,50-0,80)	0,77 (0,69-0,80)	0,56 (0,37-0,74)	1,00 (1,00-1,00)
УЗИ+ROMA, группа 2	0,96 (0,82-0,99)	0,72 (0,56-0,84)	0,82 (0,76-0,85)	0,71 (0,57-0,86)	0,97 (0,90-1,00)

Таким образом, комбинация УЗИ (баллы)+ROMA в группе 1(пременопаузальный возраст) не изменила показателей Se, Sp и PNV в сравнении с изолированным использованием ROMA, но при этом сочетании методик повысилась Se в группе 2 (постменопаузальный возраст) до 96% (против 79%) и PNV до 97% (против 84%). Данная комбинация для пациенток всех групп в нашем исследовании оказалась наиболее высокочувствительной методикой, что важно на первом этапе дифференциальной диагностики, когда требуется сузить круг предполагаемых заболевших. Снизить ЛПР мы предлагаем, используя отдельную оценку уровня ОМ HE4, так как он имеет показатели Sp 100% для групп 1 и 2.

По мнению зарубежных авторов, субъективная оценка врачом ультразвуковой диагностики даёт наиболее высокие показатели диагностической точности (Van Gorp T.,2011, 2012; Kaijser J.,2013; Ros C., 2014). Однако в нашем исследовании комплекс «УЗИ (баллы) + ROMA» имел наилучшие показатели Se у пациенток пре- и постменопаузального возраста в сравнении с изолированными методиками (ОМ, УЗИ(баллы)).

На основании этого мы создали алгоритм ранней дифференциальной диагностики ОПМ, используя комплекс «УЗИ (баллы)+ROMA» (Рисунок 1).

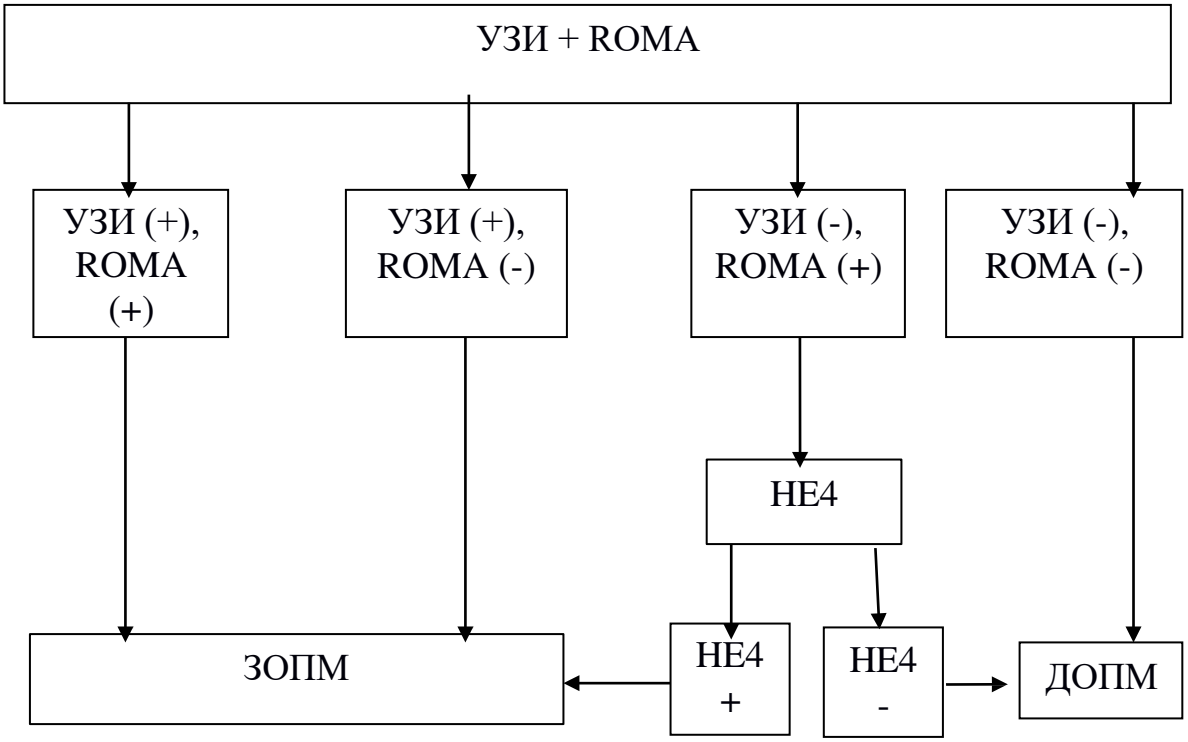

Рисунок 1 – Алгоритм дифференциальной диагностики опухолей придатков матки

1) При положительном результате УЗИ (8 и более баллов) и любом результате ROMA делается заключение о высоком РМ у пациенток с ОПМ, т.е о ЗОПМ.

2) При отрицательном результате УЗИ (т.е. 7 баллов и менее) и положительном результате ROMA (т.е. превышающим референсные значения) рекомендуем повторно оценить уровень ОМ HE4. Если результат HE4 положительный (т.е. превышающий референсные значения), делается заключение о высоком риске малигнизации, если результат HE4 отрицательный, делается заключение о низком РМ.

3) При отрицательном результате УЗИ и отрицательном результате ROMA делается заключение о низком РМ, т.е. о ДОПМ.

Диагностическая значимость алгоритма представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Показатели диагностической информативности алгоритма на основе комплекса «УЗИ +ROMA»

Метод, алгоритм	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
группа 1	0,93 (0,70–0,99)	0,97 (0,86–1,00)	0,96 (0,90–0,96)	0,93 (0,81–1,00)	0,97 (0,92–1,00)

Продолжение Таблицы 9

Метод, алгоритм	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
группа 2	0,96 (0,82–0,99)	0,90 (0,76–0,96)	0,93 (0,87–0,94)	0,87 (0,75–0,99)	0,97 (0,92–1,00)
вся группа	0,95 (0,85–0,99)	0,93 (0,85–0,97)	0,94 (0,90–0,95)	0,89 (0,80–0,98)	0,97 (0,93–1,00)

Таким образом, анализируя данные, представленные в Таблицах 8 и 9 можно сказать, что Se алгоритма статистически значимо выше, чем CA125 (группа 1- пременопаузальный возраст), HE4 (группа 2- постменопаузальный возраст), а Sp алгоритма выше, чем CA125 (группа 1), ROMA (группа 1), УЗИ+ROMA (группа 1 и группа 2). Acc алгоритма выше, чем CA125 (группа 1, группа 2), HE4 (группа 2), ROMA (группа 1 и группа 2), УЗИ+ROMA (группа 1 и группа 2). Это заключение можно сделать на основании того, что доверительные интервалы Se, Sp, Acc у алгоритма и других методов и комбинаций не пересекаются.

Статистически значимых отличий по Acc алгоритма нет по сравнению с УЗИ (группа 1), УЗИ (группа 2) и HE4 (группа 1). Только с ними имеется пересечение доверительных интервалов. Но при этом у УЗИ (в группе 1и 2) и HE4 (в группе 1) очень низкая Se. Поэтому алгоритм является наиболее оптимальной комбинацией чувствительности, специфичности и точности.

Помимо оценки Se, Sp, Acc, PPV, PNV методов диагностики и предложенного алгоритма дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ, использовался ROC – анализ с расчётом площади под кривой. Площадь под графиком ROC-кривой для предложенного алгоритма у пациенток групп 1 и 2 составила 0,94, что превышает показатели у изолированных методов: ОМ и УЗИ (CA125-0,74; HE4-0,80; ROMA-0,80), а также выше, чем у комплекса «УЗИ+ ROMA» - 0,84 (уровень значимости отличий <0,001).

С целью еще более детального изучения целесообразности использования алгоритма дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки в пре- и постменопаузе, учитывающего сочетание особенности анамнеза, данных УЗИ, а также ОМ CA125, HE4 и ROMA, нами был проведен корреляционный анализ между данными анамнеза, ОМ, и результатами УЗИ в виде подсчитанных баллов вероятности малигнизации. Результаты корреляционного анализа представлены в Таблице10.

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа между данными анамнеза, ОМ и результатами УЗИ

Показатели	HE4	CA125	ROMA	Итог баллов УЗИ	Возраст	ИМТ
HE4	1	0,599 p<0,001	0,856 p<0,001	0,531 p<0,001	0,239 p=0,009	-0,073 p=0,432

Продолжение Таблицы 10

Показатели	HE4	CA125	ROMA	Итог баллов УЗИ	Возраст	ИМТ
CA125	0,599 p<0,001	1	0,734 p<0,001	0,436 p<0,001	0,091 p=0,328	-0,101 p=0,278
ROMA	0,856 p<0,001	0,734 p<0,001	1	0,519 p<0,001	0,357 p<0,001	-0,038 p=0,681
Итог баллов_ УЗИ	0,531 p<0,001	0,436 p<0,001	0,519 p<0,001	1	0,091 p=0,326	0,022 p=0,811
Возраст	0,239 p=0,009	0,091 p=0,328	0,357 p<0,001	0,091 p=0,326	1	0,239 p=0,009
ИМТ	-0,073 p=0,432	-0,101 p=0,278	-0,038 p=0,681	0,022 p=0,811	0,239 p=0,009	1

Как видно из таблицы 10, относительно высокий коэффициент корреляции (0,60-0,86) имел место только между ОМ, в то время как между результатами УЗИ в баллах, ОМ, а также анамнестическим данными достоверной корреляционной зависимости не обнаружено. С нашей точки зрения, это позволяет еще раз подтвердить, что используемые в разработанном алгоритме диагностические критерии не дублируют, а дополняют друг друга.

Продолжая исследование, нами была построена математическая модель нейронной сети прямого распространения, позволяющая на основе данных о конкретной пациентке и результатах ее обследования прогнозировать наличие у нее ДОПМ или ЗОПМ. Построение модели проводилось путем проведения 37 итераций обучения. На 1 итерации использовалось 46 параметров пациенток: возраст, рост и вес тела (ИМТ рассчитывался автоматически), число беременностей, родов, абортов, длительность постменопаузы. Учитывался факт приёма пациентками гормональных препаратов (в анамнезе и/или на момент обследования: с целью стимуляции овуляции, комбинированные оральные контрацептивы, гестагены и др), наличие сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний (миома матки, эндометриоз, ВЗОМТ, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, варикозная болезнь, заболевания органов желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, злокачественные новообразования любой локализации), а также характеризующих анамнез женщины (наличие новообразований в придатках матки ранее, перенесенные операции на придатках в анамнезе, наличие бесплодия в анамнезе) и симптомы заболевания (наличие болей внизу живота, дизурии, нарушений менструального цикла, диспепсии, астении), наличие или отсутствие асцита.

Также в качестве входных параметров математической модели нейронной сети использовались данные биохимического анализа крови (концентрация гемоглобина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, числа лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов), данные УЗИ (количество баллов) и показатели ОМ (CA124, HE4, автоматически рассчитывался ROMA).

В ходе обучения остались 9 параметров, имеющих наибольшее значение. Такими параметрами оказались:

1. Длительность постменопаузы
2. Индекс массы тела
3. Количество родов в анамнезе
4. Концентрация креатинина крови
5. Концентрация глюкозы крови
6. Число баллов при ультразвуковом исследовании
7. Концентрация онкомаркёра CA125
8. Концентрация онкомаркёра HE4
9. Результат по формуле ROMA.

На основе данной модели нами также была разработана компьютерная диагностическая система «Risk Ovarian Cancer v.2.2», которая позволяет оценить вероятность наличия у пациенток ДОПМ и ЗОПМ с Acc 86%. Стартовое окно программы представлено на Рисунке 2.

Рисунок 2– Стартовое окно программы «Risk Ovarian Cancer v.2.2»

Стартовое окно позволяет вводить данные о пациентке, после ввода необходимых данных о больной и нажатия на кнопку «Рассчитать вероятность» производится определение вероятности наличия у пациентки ЗОПМ (Рисунок 3).

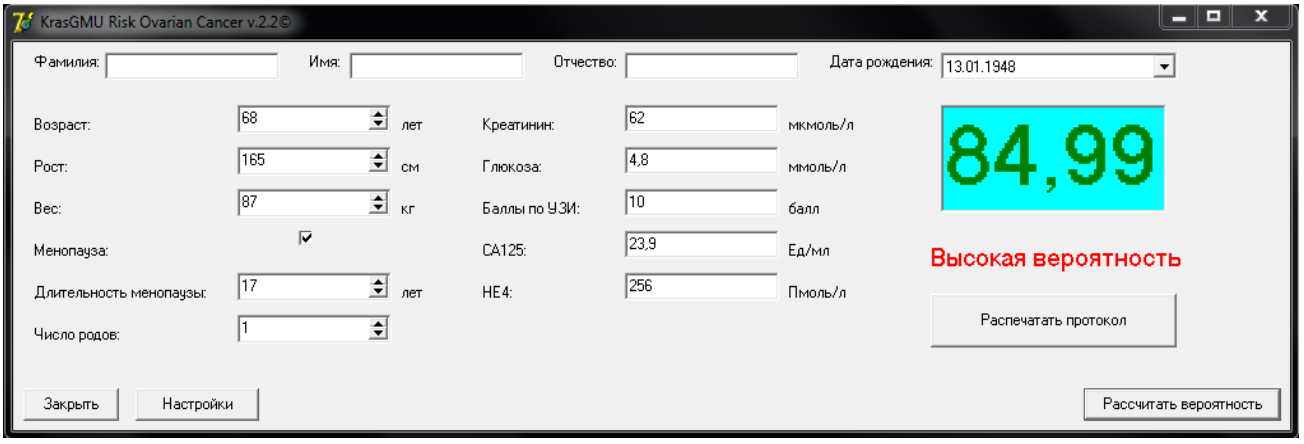

Рисунок 3 – Окно программы с рассчитанной вероятностью наличия у пациентки ЗОПМ

Помимо расчёта вероятности наличия у пациентки ЗОПМ также производится интерпретация полученной вероятности в виде очень низкой вероятности, низкой вероятности, высокой вероятности и очень высокой вероятности. Граничные значения вероятности наличия ДОПМ или ЗОПМ данных категорий устанавливаются в окне «Настройки», которое открывается при нажатии на кнопку «Настройки» (Рисунок 4).

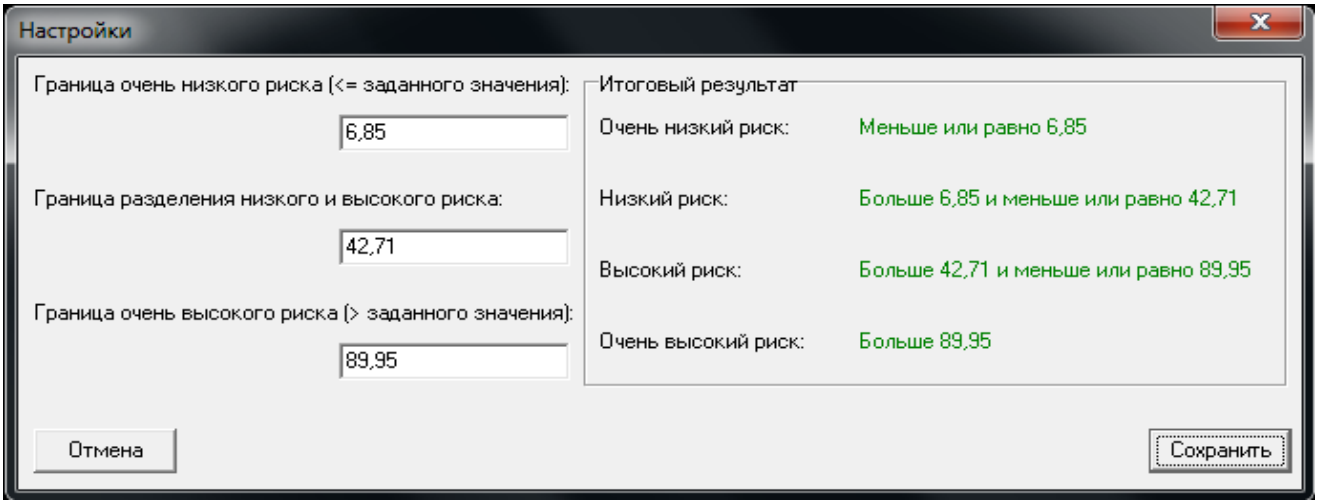

Рисунок 4 – Окно «Настройки»

В окне «Настройки» указываются три граничных значения вероятности наличия ЗОПМ, на основании которых весь диапазон вероятностей от 0 до 100 разбивается на 4 категории. На основе данных о 79 пациентках с заранее известным наличием ДОПМ или ЗОПМ и предсказанных значениях вероятности наличия у данных пациенток ЗОПМ, рассчитанных с использованием компьютерной системы «Risk Ovarian Cancer v.2.2» установлено, что наибольшие показатели чувствительности и специфичности компьютерная система даёт при граничных значениях 6,85, 42,71 и 89,95 (Se- 0,94 [0,98; 0,80], Sp-0,80 [0,89; 0,67], Acc-0,86 [0,81;0,88]).

Предложенный алгоритм и разработанная нами математическая система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» направлены на повышение точности дифференциальной диагностики между ДОПМ и ЗОПМ врачами гинекологами и онкогинекологами амбулаторного звена, что позволит специалистам правильно маршрутизировать пациенток в соответствующее лечебные учреждения (гинекологический или онкологический стационары), оказать квалифицированную помощь, избежав порой неоправданных ограноуносящих операций и, наоборот, не потеряв времени, выполнить соответствующее лечение специалистами в онкологическом центре.

ВЫВОДЫ

1. Больные с доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки имеют достоверные различия клинико-анамнестических данных. Женщины с доброкачественными опухолями придатков матки по сравнению с пациентками со злокачественными опухолями чаще имели в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза - в 36,1±4,4% и 14,1±3,9%

случаев соответственно (p=0,001) и аденомиоз - в 31,1±4,2% и 15,4±4,1% случаев (p=0,001). Для больных со злокачественными опухолями придатков матки по сравнению с женщинами с доброкачественными опухолями придатков матки значимо чаще было характерно: более старший возраст - 54,0 [47,8; 62,3] и 52,0 [43,0; 59,0] года соответственно (p=0,044), наличие 3 и более абортов в анамнезе - в 43,6±5,6 % и 24,6±3,9% соответственно (p=0,005), сопутствующие заболевания органов дыхания -10,3±3,5% и 3,3±1,6% соответственно (p=0,043), жалобы на дизурию - 15,4±4,1% и 5,7±2,1% соответственно (p =0,023); диспепсию - 7,7±3,0% и 1,6±1,1% (p=0,033), астению- 19,2±2,2% и 9,0± 2,6%, (p=0,036).

2. При изолированном использовании ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата соответственно составили в пременопаузе - 75%, 98%, 91%, 96%, 91%; в постменопаузе - 84%, 94%, 90%, 91%, 88%. Это показывает высокую специфичность, но невысокую чувствительность метода.

3. При изолированном использовании онкомаркёров для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата соответственно составили для CA125: в пременопаузе - 50%, 63%, 59%, 40%, 72%, в постменопаузе - 76%, 82%, 79%, 76%, 82%; для HE4: в пременопаузе - 73%, 100%, 92%, 100%, 90%, в постменопаузе - 54%, 100%, 81%, 100%, 75%; для ROMA: в пременопаузе - 100%, 67%, 77%, 56%, 100%, в постменопаузе - 79%, 80%, 79%, 73%, 84%. Это показывает низкую диагностическую значимость CA125, высокую специфичность, но низкую чувствительность HE4. Использование ROMA не выявило дополнительных преимуществ, за исключением очень высокой чувствительности в пременопаузе (но одновременно очень невысокой специфичности).

4. При сочетанном использовании ультразвукового исследования и онкомаркёров CA125, HE4 и ROMA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата соответственно составили в пременопаузе - 100%, 67%, 77%, 56%, 100%; в постменопаузе - 96%, 72%, 82%, 71%, 97%. Таким образом, это позволило добиться очень высоких показателей чувствительности, а также прогностичности отрицательного результата как в пре-, так и в постменопаузе. При этом остальные показатели диагностической значимости остались неудовлетворительными.

5. При использовании разработанного алгоритма дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки в пре - и постменопаузе, учитывающего возраст, данных ультразвукового исследования, а также онкомаркёров CA125, HE4 и ROMA- чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата соответственно составили в пременопаузе - 93%, 97%, 96%, 93%, 97%; в постменопаузе - 96%, 90%, 93%, 87%, 97%.

Таким образом, только использование разработанного алгоритма

позволило добиться высоких значений для всех изученных нами показателей диагностической ценности.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. При проведении дифференциальной диагностики у пациенток с опухолями в проекции придатков матки целесообразно учитывать клинико-анамнестические данные (к группе высокого риска по возникновению злокачественных опухолей придатков матки отнести женщин в постменопаузе, в анамнезе у которых 3 и более абортов, предъявляющих жалобы на диспепсию, дизурию и астению; имеющих в анамнезе заболевания органов дыхания).

2. Рекомендовать врачам ультразвуковой диагностики, акушерам-гинекологам, онкологам использование алгоритма «УЗИ + ROMA» для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки. С целью повышения эффективности лечебно-диагностических мероприятий у женщин с опухолями придатков матки рекомендовать врачам амбулаторного звена использовать компьютерную систему «Risk Ovarian Cancer v.2.2», которая позволяет оценить вероятность наличия у конкретной пациентки доброкачественной или злокачественной опухоли придатков матки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Наркевич, А.Н. Система дифференциальной диагностики злокачественных опухолей придатков матки на основе нейронной сети / А.Н. Наркевич, Е.А. Борисова, Т.А. Макаренко // **Медицинская техника**. – 2017. – № 5 (305). – С. 49-52.
2. Факторы риска возникновения рака и доброкачественных опухолей яичников / Е.А. Борисова, Т.А. Макаренко, М.Н. Буланов, А.Н. Наркевич // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2016. – № 2. – С. 41-46.
3. Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (CA125, HE4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, А.И. Пашов, Т.А. Макаренко, А.Н. Наркевич // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** – 2015. – № 6. – С. 36-52.
4. 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). – С.14-19.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:

5. Компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2 2» / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, Т.А. Макаренко, А.Н. Наркевич: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015619866 от 15.09.2015.

Публикации в прочих изданиях:

6. Компьютерная система для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки / Е.А. Борисова, А.Н. Наркевич, Т.А. Макаренко, М.Н. Буланов // **Ультразвуковая и функциональная диагностика**. – 2016. – № 5. –С.73.
7. Борисова, Е.А. Проспективный анализ эффективности алгоритма дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников для женщин пременопаузального возраста / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, Т.А. Макаренко // **Ультразвуковая и функциональная диагностика**. – 2016. – № 2. «Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири» (20-22 апреля 2016 года, г. Барнаул). – С. 88.
8. Борисова, Е.А. Проблемы ранней дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников / Е.А. Борисова, Т.А. Макаренко, М.Н. Буланов // **Исследования и практика в медицине**. – 2016. – Спец. вып. – С. 47.
9. Новый алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Е.А. Борисова, М.Н. Буланов, Т.А. Макаренко, О.Н. Кириченко // **Ультразвуковая и функциональная диагностика**. – 2015. – № 4. – С. 28.
10. Новые подходы к ранней диагностике рака яичников / А.И. Пашов, Е.А. Борисова, Е.А. Шкапова, А. В. Букреев, И.С. Брехова // **Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова**. – 2014. – № 8. – С. 79-81.
11. Борисова, Е.А. Использование эхографии и современных биохимических онкомаркеров в диагностике опухолей яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, Е.А. Шкапова // **Ультразвуковая и функциональная диагностика**. – 2014. – № 4. – С.123.
12. Борисова, Е.А. Комплексный подход в дифференциальной диагностике опухолей яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов // **Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине** : материалы Всерос. конф. с меджунар. участием. – СПб., 2014. – С.119-120.
13. Комплексное использование онкомаркёров и ультразвукового исследования с целью ранней диагностики рака яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, Е.А. Шкапова, А.В. Букреев, И.А. Милеева // **Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научно-практические аспекты современной онкологии»**. – Красноярск, 2013. – С. 33-35.
14. Борисова, Е.А. Наш опыт дифференциальной диагностики опухолей яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, А.В. Букреев // **XIV Всероссийский научных форум «Мать и Дитя»** : V съезд акушеров-гинекологов России. – М., 2013. – С. 266-267.
15. Наш опыт дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, Е.А. Шкапова, О.В. Кляшторная // **Russian Electronic Journal of Radiology**. – 2013. – Т. 3, №2. – С.156-158.
16. Борисова, Е.А. Скрининговые программы раннего обнаружения рака яичников: за и против (обзор литературы) / Е.А. Борисова, А.И. Пашов // **Актуальные вопросы акушерства и гинекологии**. – Красноярск, 2013. – С. 6-10.
17. Борисова, Е.А. К вопросу ранней диагностики злокачественных эпителиальных опухолей яичников (обзор литературы) / Е.А. Борисова, А.И. Пашов, А.В. Букреев

// **Здоровье девочки, девушки, женщины**: материалы межрегион. науч.-практ. конф. – Томск, 2012. – С. 1-7.

18. Современные возможности комбинированной гормонотерапии и сложной атипической гиперплазии и рака эндометрия / А.И. Пашов, Е.Н. Сивова, Е.А. Борисова, М.Л. Тулинова, А.В. Букреев // **Здоровье девочки, девушки, женщины** : материалы межрегион. науч.-практ. конф. – Томск, 2012. – С. 44-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Acc - точность
IR min - минимальный индекс резистентности
CA125 - углеводный, муциновый антиген 125
HE4 - белок 4, придатка яичка, человеческий
PPV - прогностичность положительного результата
PNV - прогностичность отрицательного результата
ROMA - алгоритм риска рака яичника
Se - чувствительность
Sp - специфичность
Vmax - максимальная скорость артериального кровотока
Vvmax - максимальная скорость венозного кровотока
ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза
ДОПМ - доброкачественные опухоли придатков матки
ДИ - доверительный интервал
ЗОПМ - злокачественные опухоли придатков матки
ИМТ - индекс массы тела
ЛОР - ложноотрицательный результат
ЛПР - ложноположительный результат
ОМ - онкомаркёр
ОПМ - опухоль придатков матки
РМ - риск малигнизации
РЯ - рак яичника
УЗИ - ультразвуковое исследование