

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения России

На правах рукописи

БОРИСОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ  
ПРИДАТКОВ МАТКИ**

14.01.01-акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент Т.А. Макаренко  
Научный консультант:  
доктор медицинских наук  
М.Н. Буланов

Красноярск – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	27
1.1 Актуальность проблемы опухолей придатков матки .....	27
1.2 Факторы риска развития опухолей придатков матки.....	31
1.3 Протективные факторы развития доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки.....	38
1.4 Многообразие морфологических форм и клинические проявления опухолей придатков матки.....	40
1.5 Ультразвуковое исследование в решении проблемы диагностики опухолей придатков матки.....	43
1.6 Использование онкомаркёров для дифференциальной диагностики опухолей придатков матки.....	48
1.7 Алгоритмы дифференциальной диагностики и скрининг опухолей придатков матки.....	54
ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
2.1 Клинико- анамнестические особенности пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки.....	62
2.2 Эхографическая характеристика доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки.....	75
2.3 Онкомаркёры СА125, НЕ4 и ROMA в группах пациенток с новообразованиями в придатках матки.....	93
2.4 Использование нейросетей в целях дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки.....	110
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	117
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	133

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....135

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Проблема дифференциальной диагностики опухолей придатков матки (ОПМ) до настоящего времени остаётся весьма актуальной.

В аспекте решения проблемы доинвазивной дифференциальной диагностики ОПМ, часто употребляемый термин «опухоль яичника» представляется нам не полностью отражающим эту проблему. Ведь на этапе диагностики нередко невозможно уверенно определить точное органное происхождение дифференцируемого патологического образования малого таза. Это может оказаться опухоль или опухолевидное образование яичника, параовариальная киста или цистаденома, воспалительное трубное, или tuboовариальное образование, а также опухоль маточной трубы. Соответственно, по нашему мнению, в представленной работе более оправданно употребление термина «опухоли придатков матки».

Большинство новообразований придатков матки являются доброкачественными, на их долю приходится 75-80% от всех истинных опухолей, злокачественные опухоли составляют лишь 20-25% [23, 73, 89].

Злокачественные опухоли придатков матки (ЗОПМ) занимают третье место в структуре злокачественных заболеваний и являются лидирующей причиной смертности от онкологической патологии женской половой сферы. Ежегодно в мире диагностируется более 230 тыс. новых случаев ЗОПМ. Показатели заболеваемости населения России раком яичника (РЯ) растут, так, за 2006 год этот показатель на 100000 населения составил 16,42, за 2016 г.-17,81. Среднегодовой прирост 0,78%. Среди 20 стран мира с максимальными показателями заболеваемости Россия стоит на 12 месте. Среди регионов России

максимальные показатели заболеваемости РЯ (2016) были в Сахалинской области, в г. Севастополь и в г. Санкт-Петербург (26,28; 25,34; 24,55 соответственно на 100 000 населения), в Красноярском крае в 2013 году 13,0 на 100 000 населения, в 2016 году-19,6 на 100 000 населения [2,44,77].

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) ЗОПМ в начальной стадии клинически обычно протекают бессимптомно, и поэтому часто диагностируются в 3 и 4 стадиях заболевания [19,28,29,88,107,112,127,176]. При этом пациентки с 1-й стадией заболевания имеют уровень 5-летней выживаемости 80-90%, тогда как с 3-4 стадией болезни лишь 10-20% [8,9,10,12,129,136].

Стабильно высокие показатели смертности от ЗОПМ связаны, прежде всего, с тем, что проблема ранней диагностики этой патологии остаётся одной из самых трудных задач [2,44].

Основным препятствием на пути улучшения результатов диагностики и лечения ЗОПМ, по-прежнему, является ориентация лишь на конечный этап в эволюции опухолей придатков матки, а именно рак, в отрыве или при игнорировании ранних форм единого опухолевого процесса -доброкачественных опухолей придатков матки (ДОПМ) [59].

**Степень разработанности темы.** До настоящего времени основными методами диагностики опухолей придатков матки являются: двуручное влагалищное исследование, ультразвуковое трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование малого таза (в серошкальном изображении и с цветовой доплерографией) и определение уровня онкомаркёра (ОМ)-углеводного муцинового антигена (СА125).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) давно и заслуженно рассматривается в качестве одного из ключей к решению проблемы ранней дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ. Ряд авторов предлагают использовать в качестве критериев злокачественности: неправильную форму, большие размеры,

неоднородную структуру образований, однако, по мнению других авторов нет достоверных различий по этим признакам между ДОПМ и ЗОПМ [1,4,9,10].

С 1989 года активно изучаются показатели внутриопухолевой гемодинамики в качестве дифференциальной диагностики доброкачественных и ЗОПМ [9,10,11,12,50,133,152,202]. Впервые А.М. Sassone (1991) предложил систему подсчёта баллов ультразвуковых критериев, далее эта методика была доработана J.P. Lerner (1994), А. Kurjak (2005), М.Н. Булановым (2010). Обращает внимание значительный разброс показателей диагностической точности (Acc) в исследованиях авторов- от «идеальных» (А. Kurjak), до практически неудовлетворительных (J.P. Lerner).

Таким образом, несмотря на общепризнанное значение УЗИ при дифференциальной диагностике ДОПМ и ЗОПМ, вопрос о реальной диагностической ценности этого метода в повседневной практике для решения вышеназванной задачи остаётся открытым.

Другим актуальным методом дифференциальной диагностики опухолей придатков матки является определение уровня ОМ. Например, СА125 с 1989 года рекомендован Международным противораковым союзом для уточняющей диагностики РЯ и последующего мониторинга больных РЯ. До настоящего времени этот ОМ является маркёром скрининга РЯ, несмотря на его низкие показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp), (на ранних стадиях РЯ- Se не более 55%) [11,117,138,139,171,200].

Первые сообщения об использовании секреторного белка придатка яичка человека (HE4), как потенциального биомаркёра были опубликованы в 2003 году М. Hellstrom и соавт. В исследованиях ряда авторов доказано, что при 1-2 стадиях РЯ уровень HE4 выше, чем СА125, а совместное использование ОМ СА125 и HE4 повышает Se и Sp до 76-78%, 90-95% соответственно [102,117,120,121,129,138,185].

С целью улучшения диагностической точности ОМ для дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ R. Moore и соавт. (2008) используя показатели двух ОМ: СА125 и HE4, высчитали при помощи логистического регрессивного анализа

алгоритм риска рака яичника (ROMA), который позволяет разделить пациенток на группы с высоким и низким риском развития РЯ в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте. При этом Se предложенного авторами алгоритма составила 88,7% при Sp 75%.

Но, несмотря на высокие показатели диагностической ценности ультразвуковой диагностики, в том числе с подсчётом баллов, достаточно высокие показатели Se и Sp ROMA, проблема эффективной 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.

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

**Задачи:**

1. Изучить особенностей 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 СА125, 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 СА125, 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 СА125, 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 СА125 в дифференциальной диагностике ОПМ. При этом



выявлена высокая специфичность изолированного использования ОМ НЕ4 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 СА125, НЕ4 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.** Настоящая работа проводилась на базе негосударственного медицинского учреждения ООО «Медико Профи» г.Красноярск (гл. врач Доманова Е.В), а также: Красноярского Краевого клинического онкологического диспансера им А.И. Крыжановского (гл. врач Модестов А.А), КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №4» (гл. врач Фокина А.П.) и КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича (гл.врач Коган А.Б), ФГБОУВО «Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В.Ф Войно-Ясенецкого» (ректор Артюхов И.П.).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета в ФГБОУ ВО «Красноярский Государственный Медицинский Университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» министерства здравоохранения Российской федерации, протокол № 44\2012 от 15.11.2012 года. У каждой пациентки имеется информированное письменное согласие.

За период 2009-2016 гг. в исследование были включены 200 пациенток.

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.

Научное исследование проведено согласно предварительно созданной программе обследования больных (Рисунок 1), предусматривающей: анализ клинико-anamнестических данных, клинические и биохимические исследования крови, УЗИ в В-режиме, цветовую доплерографию с последующей импульсной доплерометрией, определение уровня сывороточных ОМ: СА125, HE4 и ROMA, гистологическое исследование удалённых во время операции органов, статистическую обработку материала.

Все пациентки были разделены на две группы:

1 группа - женщины в пременопаузальном возрасте,

2 группа - пациентки в постменопаузальном возрасте.

В каждой группе больные подразделялись на подгруппы:

1а - пациентки пременопаузального возраста со ЗОПМ.

1б - пациентки пременопаузального возраста с ДОПМ.

2а - пациентки в постменопаузальном возрасте со ЗОПМ.

2б - пациентки в постменопаузальном возрасте с ДОПМ.

<p>Объект исследования: 200 женщин с опухолевыми образованиями в проекции придатков матки, выявленные при УЗИ.</p> <p>Группа 1а (n=28)Группа 1б (n= 57)</p> <p>Группа 2а (n= 50)Группа 2б (n=65)</p>
<p>Анализ жалоб при первичном осмотре и данных анамнеза.</p> <p>Группа 1а+2а (n= 78)</p> <p>Группа 1б+2б (n= 122)</p>
<p>Клиническое и биохимическое исследование крови.</p> <p>Группа 1а+2а (n= 58)</p> <p>Группа 1б+2б (n=71)</p>
<p>УЗИ и исследование уровня сывороточного ОМ СА125.</p> <p>Группа 1а (n= 28)Группа 1б (n=57)</p> <p>Группа 2а (n=50) Группа 2б (n=65)</p>
<p>Исследование уровня сывороточных ОМ СА125 и НЕ4 и расчёт ROMA.</p> <p>Группа 1а (n= 15)Группа 1б (n=36)</p> <p>Группа 2а(n=28)Группа 2б (n=39)</p>
<p>Гистологическое исследование удалённого материала (n=200).</p>
<p>Статистическая обработка материала (n=200).</p>

Рисунок 1 – Программа обследования

Медиана возраста пациенток со ЗОПМ составила 54,0 [47,8; 62,3], в группе больных с ДОПМ - 52,0[43,0; 59,0],  $p=0,044$ .

**Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых женщин.** Жалобы больных при их первичном обращении и данные анамнеза были получены путем выкипировки этих данных из амбулаторных карт. Мы анализировали все жалобы, предъявляемые пациентками в момент обращения к врачу, либо ретроспективно ими оценённые. Приняты во внимание: боли внизу

живота, диспепсия, астения, гипертермия, дизурия, нарушение менструального цикла.

Аналізу подвергались следующие анамнестические данные: особенности менструальной и репродуктивной функции, гормонотерапия (гормональные контрацептивы, гестагены, антиэстрогены, менопаузальная гормонотерапия (МГТ), препараты для стимуляции овуляции), наследственные заболевания, сопутствующая соматическая и гинекологическая патология, сочетание опухолей придатков матки со злокачественными заболеваниями других локализаций, наличие оперативных вмешательств по поводу новообразований в придатках матки в анамнезе.

Кроме того, был изучен индекс массы тела (ИМТ) Кетле. При показателе ИМТ от 16 до 18,5 кг/м<sup>2</sup> женщины были отнесены в группу с дефицитом массы тела. Нормальным для женщин считали ИМТ, не превышающий 24,99 кг/м<sup>2</sup>, от 25 кг/м<sup>2</sup> и выше – избыточный вес/ ожирение.

**Клиническое и биохимическое исследование крови.** Подсчёт гемоглобина, лейкоцитов, производился с помощью гематологического анализатора "Sysmex КХ - 21" (Япония). Подсчёт лейкоцитарной формулы – с помощью микроскопа в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – по методу Панченкова. Определение общего белка в сыворотке крови проводилось колориметрическим биуретовым методом. Определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) проводилось методом ультрафиолетовой фотометрии. Определение содержания билирубина проводили методом Йендрашика (1938). Уровень креатинина в сыворотке крови определяли энзиматическим, колориметрическим методом Яффе, мочевины – методом ультрафиолетовой фотометрии.

**Ультразвуковой метод.** УЗИ выполнялось на аппарате «SONOACEX6» (Medison, Корея), с использованием трансабдоминального датчика 2-8 МГц и эндокавитального датчика частотой 4–10 МГц. В пременопаузе обследования проводились в пролиферативную фазу менструального цикла, а именно на 5-7

день от начала последней менструации. У больных в постменопаузе исследования проводились в момент обращения. Обследование проводилось по общепринятой методике и начиналось с трансабдоминального осмотра, далее проводилось трансвагинальное исследование в В-режиме. При проведении трансвагинальной эхографии оценивались топография органов малого таза, размеры матки, эхоструктура миометрия, наличие или отсутствие расширения полости матки, толщина и эхоструктура эндометрия, положение, размеры и эхоструктура яичников, а также определение и описание эхоструктуры других (придатковых) образований. При невозможности чётко визуализировать яичники (что иногда характерно для женщин в постменопаузе), но при наличии в проекции придатков матки новообразования (возможно маточная труба, либо параовариальное образование) – делалось заключение об «объёмном образовании придатков матки». При обнаружении новообразований в малом тазу определялось их количество, локализация, форма и три линейных размера, а также внутренняя эхоструктура.

Затем с использованием цветовой доплерографии проводился качественный анализ гемодинамики в опухоли. При последующей импульсноволновой доплерометрии проводилась количественная оценка артериального внутриопухолевого кровотока с указанием максимальной скорости кровотока ( $V_{max}$ ) и минимального индекса резистентности ( $IR_{min}$ ). Также измеряли максимальную скорость кровотока во внутриопухолевых венах ( $V_{vmax}$ ).

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 доброкачественных и ЗОПМ (Таблица 1) [10].

Таблица 1 – Шкала балльной оценки опухолей яичников

Показатель	Количество баллов
Смешанная эхогенность (Рисунок 2)	2
Перегородки: < 3 мм (Рисунок 3а)	1
≥ 3 мм (Рисунок 3б)	2
Папиллярные включения: <4 мм (Рисунок 4а),	1
≥ 4 мм (Рисунок 4б)	2
Солидный компонент: < 10мм (Рисунок 5а),	1
≥ 10мм (Рисунок 5б)	2
кровоток в перегородке (Рисунок 6а),	1
в папиллярном/солидном компоненте (Рисунок 6б)	2
Распределение сосудов в опухоли: дихотомичное 1:2 (Рисунок 7а)	0
Распределение сосудов: ≥ 1:2 (Рисунок 7б)	2
Максимальная скорость артериального кровотока (V <sub>max</sub> ) ≥ 18 см/с (Рисунок 8а)	2
IR min ≤ 0,44 (Рисунок 8б)	2
Максимальная скорость венозного кровотока (VV <sub>max</sub> ) ≥ 6 см/с (Рисунок 8в)	1

Каждому ультразвуковому критерию присваивались баллы, сумма баллов ≥ 8 баллов расценивалась как высокий риск малигнизации (PM); ≤ 7 баллов – низкий PM [10].



Рисунок 2 – Смешанная эхогенность (2 балла)



3а



3б

Рисунок 3 а,б – Перегородки толщиной менее 3 мм (а)-1 балл. Более 3 мм (б)-2 балла



4а

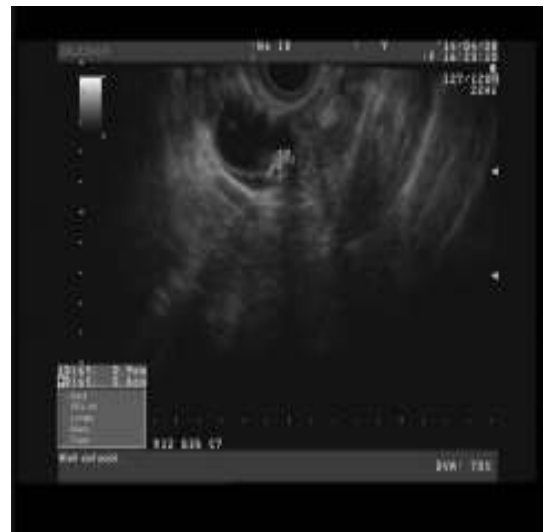


4б

Рисунок 4 а,б – Папиллярные включения. Более 4 мм (а) - 2 балла, менее 4 мм (б) - 1балл



5а



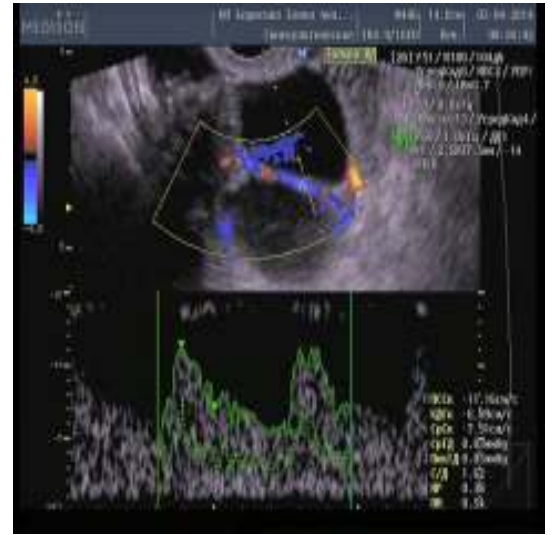
5б

Рисунок 5а,б – Солидный компонент. Более 10 мм (а) - 2 балла, менее 10 мм (б)- 1 балл





6а

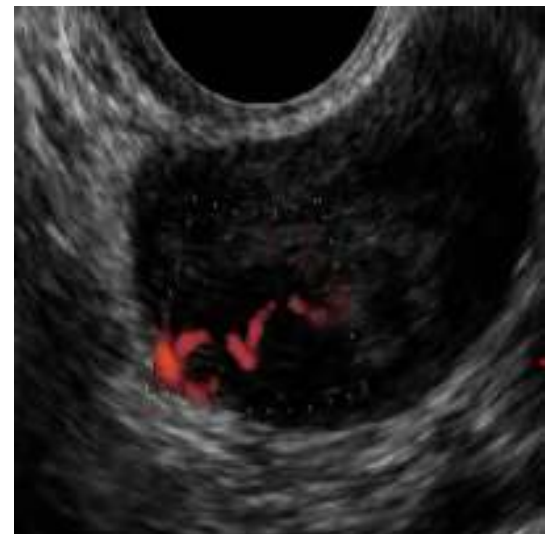


6б

Рисунок 6 а,б – Внутриопухольный кровоток. В папиллярном/солидном компоненте (а) - 2 балла, в перегородке (б) -1 балл

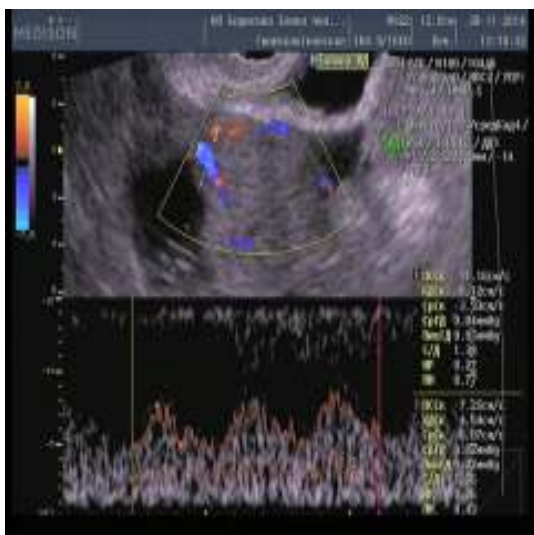


7а

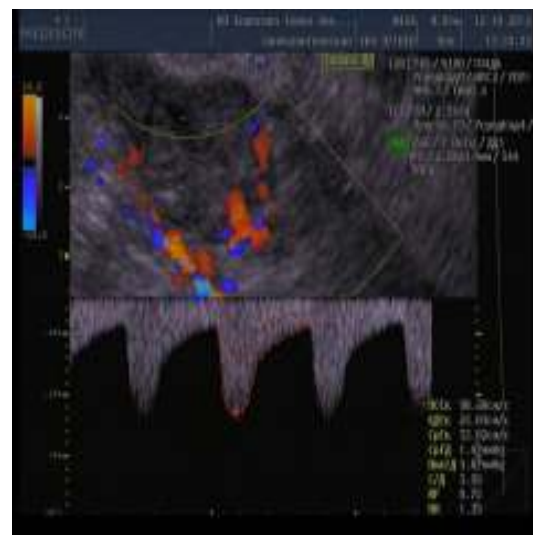


7б

Рисунок 7а,б – Распределение сосудов  $\geq 1:2$  (а) - 2 балла, дихотомичное 1:2 (б)-0 баллов



8а



8б



8в

Рисунок 8 а,б,в – Количественные показатели внутриопухолевого кровотока. IR min  $\leq 0,44$  (а) - 2 балла. Vmax  $\geq 18$  см/с (б)- 2 балла. VVmax  $\geq 6$  см/с (в)- 1 балл

Исходя из поставленных задач исследования, конечным этапом являлось определение Se, Sp, Acc ультразвукового метода, а также прогностичность положительного результата (PPV) и прогностичность отрицательного результата (PNV).

**Иммунохимический метод.** Материалом для исследования ОМ служила кровь из кубитальной вены. Забор крови производился в процессе обследования

больных (до оперативного вмешательства). Определение ОМ (СА125 и HE4) и их количественный подсчёт в образцах крови проводили с помощью иммунохимического анализатора ARCHИТЕКТ i2000SR, применяя технологию хемилюминесцентных иммунных исследований на микрочастицах ChemiFlex CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay). Референсные значения ОМ: СА125 – 35 ед/мл, HE4 для пременопаузы 70 пмоль/л, HE4 для постменопаузы 140 пмоль/л.

Для ROMA – расчётный тест по следующим формулам:

Расчёт прогностического индекса (ПИ, Predictiv index.)

Пременопауза:

$$\text{ПИ} = -12,0 + 2,38 \times \text{LN} [\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN} [\text{CA125}]$$

Постменопауза:

$$\text{ПИ} = -8,09 + 1,04 \times \text{LN} [\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN} [\text{CA125}]$$

$$\text{Расчет ROMA \%} = \exp(\text{ПИ}) / [1 + \exp(\text{ПИ})] \times 100$$

Пременопауза:

ROMA < 7,4% - низкий риск обнаружения РЯ.

ROMA  $\geq$  7,4% - высокий риск обнаружения РЯ.

Постменопауза:

ROMA < 24,7% - низкий риск обнаружения РЯ.

ROMA  $\geq$  24,7% - высокий риск обнаружения РЯ.

Референсные значения устанавливаются производителями соответствующих диагностических наборов.

**Морфологический метод.** Гистологические препараты готовились по стандартной методике. Операционный материал фиксировали в 10% растворе формалина при комнатной температуре в течение 24 часов. Следующий этап – запуск материала в автомат для гистологической проводки Thermo Scientific Excelsior AC, где происходит обезвоживание и пропитка материала парафином. Далее микротомом изготавливали парафиновые срезы толщиной 3-5мкм., которые наклеивали на чистые обезжиренные предметные стекла, затем окрашивали гематоксилином и эозином, в ряде случаев производили окраску по Крейбергу на

слизь и пикрофуксином по Ван-Гизону. Все морфологические исследования выполнены на базе КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро», патологоанатомическое отделение №2. Выражаю искреннюю благодарность за проведение этого раздела работы директору Красноярского краевого патологического бюро Бекузарову С.С и заведующей патологоанатомическим отделением №2 Максимовой Татьяне Владимировне.

**Статистический метод.** Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой полученных данных с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19 и MedCalc Statistical Software version 17.9.7.

Перед описанием количественных данных проводилась проверка на подчинение их закону нормального распределения. 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%). Ошибка доли рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ОШ}\% = \sqrt{\frac{P*(100-P)}{n}},$$

где P – доля, для которой рассчитывается ОШ, n – объём выборки.

В тексте диссертации качественные данные представлены в виде ( $\% \pm \text{ОШ}\%$ ), а в таблицах в дополнение к этому представлено абсолютное значение наличия признака у обследуемых женщин (абс.,  $\% \pm \text{ОШ}\%$ ). Для оценки статистической значимости различий между группами пациенток по количественным признакам использовался Критерий Манна-Уитни.

$$U = n_1 * n_2 + \frac{n_x*(n_x+1)}{2} - T_x,$$

где  $n_1$  – объём первой группы,  $n_2$  – объём второй группы,  $n_x$  – объём группы с наибольшей суммой рангов,  $T_x$  – наибольшая сумма рангов.

Для оценки статистической значимости различий между группами по качественным признакам использовались критерии  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. В тех случаях, когда хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности абсолютное значение было менее 5 использовался точный критерий Фишера, в остальных случаях использовался критерии  $\chi^2$ .

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_0 - f_e)^2}{f_e},$$

где  $f_0$  – наблюдаемая частота в ячейке таблицы сопряженности,  $f_e$  – ожидаемая частота в ячейке таблицы сопряженности.

Точный критерий Фишера рассчитывался по формуле:

$$p = \frac{(a+b)!*(c+d)!*(a+c)!*(b+d)!}{n!*a!*b!*c!*d!},$$

где  $a$  – наблюдаемая частота в ячейке первого столбца первой строки таблицы сопряженности  $2 \times 2$ ,  $b$  – наблюдаемая частота в ячейке второго столбца первой строки таблицы сопряженности  $2 \times 2$ ,  $c$  – наблюдаемая частота в ячейке первого столбца второй строки таблицы сопряженности  $2 \times 2$ ,  $d$  – наблюдаемая частота в ячейке второго столбца второй строки таблицы сопряженности  $2 \times 2$ .

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Для определения влияния различных факторов на риск развития ДОПМ и 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, PPV, PNV и их 95% доверительные интервалы, которые представлены в виде Se L-U, Sp L-U и Acc L-U, PPV L-U, PNV L-U, где L и U – нижняя и верхняя границы доверительных интервалов. 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, онкомаркёрами, и результатами ультразвукового исследования производилась при помощи ранговой корреляции Спирмена с определением статистической значимости отличия полученного коэффициента корреляции от нуля.

Показатели чувствительности, специфичности, точности, прогностичности положительного и отрицательного результатов рассчитывались по следующим формулам:

$$Se = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛОР}}$$

$$Sp = \frac{\text{ИОР}}{\text{ИОР} + \text{ЛПР}}$$

$$PPV = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛПР}}$$

$$PNV = \frac{\text{ИОР}}{\text{ИОР} + \text{ЛОР}}$$

$$\text{Acc} = \frac{\text{ИПР} + \text{ИОР}}{\text{ИПР} + \text{ИОР} + \text{ЛОР} + \text{ЛПР}}$$

где ИПР – число случаев с истинноположительного результата, ЛОР – число случаев ложноотрицательного результата, ИОР – число случаев истинноотрицательного результата, ЛПР – число случаев ложноположительного результата. Для построения инструмента определения вероятности наличия у женщин ЗОПМ использовалась математическая модель многослойной нейронной сети прямого распространения. Ее построение производилось также с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. Структурной единицей нейронной сети является нейрон (Рисунок 9). Нейроны образуют слои, а слои в свою очередь составляют нейронную сеть. В полносвязной многослойной нейронной сети прямого распространения каждый нейрон предыдущего слоя связан с помощью синапсов с каждым нейроном следующего слоя.

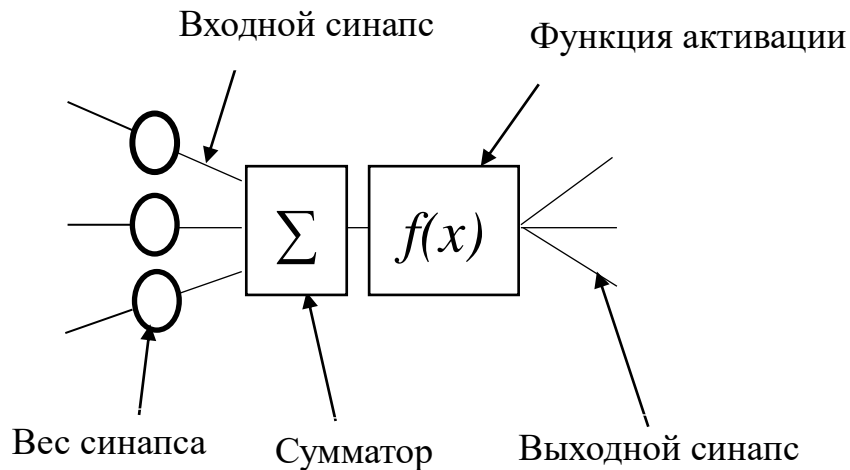


Рисунок 9 – Структурная единица нейронной сети – нейрон

Работа нейрона заключается в проведение нескольких математических операций:

1. Передача сигналов по синапсам с предыдущих нейронов на нейроны следующего слоя.
2. Умножение сигнала, идущего по синапсу, на вес данного синапса.
3. Суммирование сигналов со всех синапсов нейрона.
4. Преобразование суммированного сигнала с помощью одной из функций активации (сигмоидная функция, гиперболический тангенс, Softmax и т.д.).
5. Передача преобразованного сигнала на следующий слой нейронной сети.

Общая структура нейронной сети представлена на Рисунке 10.

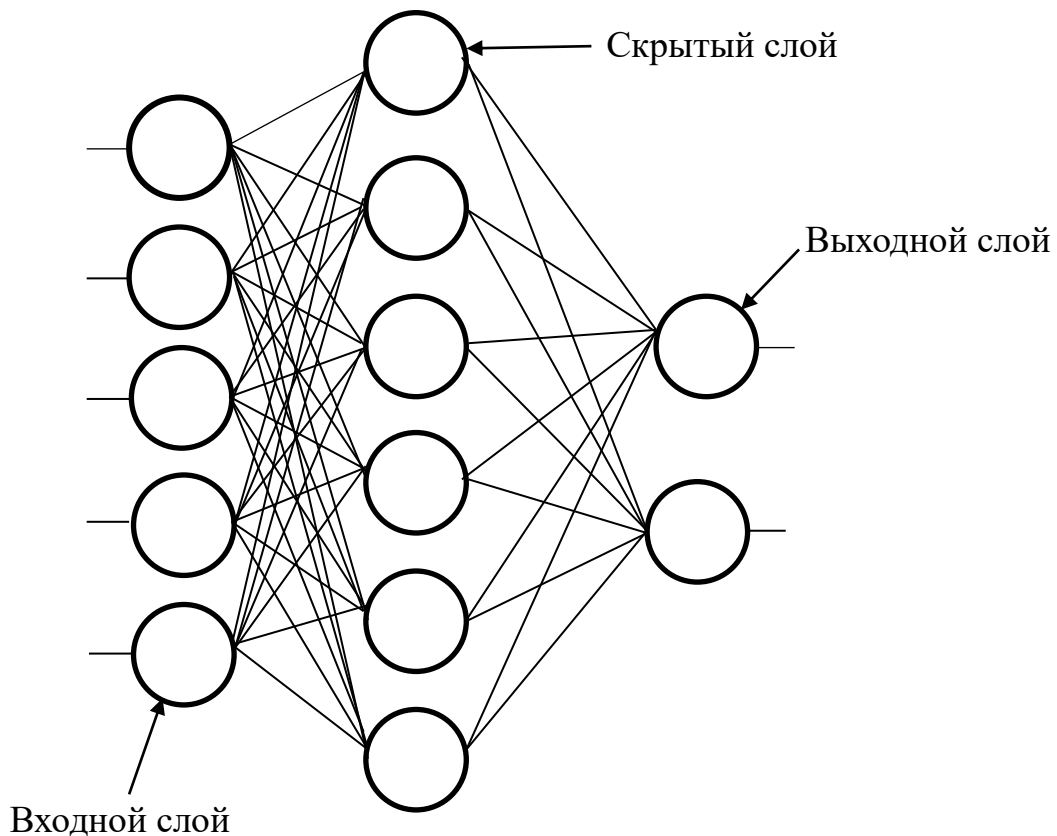


Рисунок 10 – Общая структура нейронной сети

Построение модели нейронной сети производилось путем ее обучения с использованием заранее известных данных о пациентках и заранее известном наличии или отсутствии у них ЗОПМ. Обучение проводилось методом обратного распространения ошибки. Данный метод представляет собой ретроградное движение сигнала в виде ошибки классификации пациента для подстройки весов нейронов с целью ее минимизации.

Для определения адекватности модели осуществлялось определение доли верно классифицированных пациенток на имеющих и не имеющих ЗОПМ.

Модель нейронной сети выполнена на кафедре медицинской кибернетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», к.м.н. Наркевичем А.Н. Выражаю искреннюю благодарность за помощь.



### **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 образованиями 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 и апробация результатов.** Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой полученных данных с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. и MedCalc Statistical Software version 17.9.7.

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 Государственного Медицинского Университета 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».

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 проведён набор пациенток, соответствующих критериям включения в исследование, анкетирование, сбор анамнеза, УЗИ пациенток, анализ медицинской документации, создана электронная база данных, проведена систематизация клинико-anamnestических, 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.

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.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Актуальность проблемы опухолей придатков матки

Проблема дифференциальной диагностики ОПМ сложна и чрезвычайно актуальна не только в связи с ростом частоты этих заболеваний, но и с тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной и других систем организма [28]. Существует целый ряд объективных факторов, обуславливающих актуальность этой проблемы, прежде всего впечатляющая статистика заболеваемости и смертности от опухолей данной локализации [40].

ЗОПМ - это наиболее агрессивное онкологическое заболевание с уровнем пятилетней выживаемости около 40-46 %. В структуре раковых заболеваний у гинекологических больных ЗОПМ занимают третье место после рака тела и шейки матки и являются лидирующей причиной смертности от онкогинекологической патологии. Пациенты с 1-й стадией заболевания имеют уровень 5-летней выживаемости около 80-90 %, тогда как с 3-4 стадией болезни лишь 10-20% [4,8,10,15,29,40,50,68,94,116,120,136,148,161,173,175,176].

Самые высокие показатели заболеваемости ЗОПМ зарегистрированы в Европе и Северной Америке; низкие - в Азии и Африке [2]. В Европе, особенно в Северных странах и Великобритании, а также в Северной Америке, стандартизированные показатели заболеваемости наиболее высокие (10 и более на 100000). В Центральной и Южной Америке, Африке и Азии, включая

индустриальные страны, такие как Япония, но исключая Израиль, эти показатели значительно ниже (7 и менее на 100000). За последние 20 лет уровни заболеваемости ЗОПМ в большинстве стран с высоким риском (Скандинавия, Великобритания, США, Канада) остаются стабильными и даже несколько снижаются. В то же время отмечено повышение заболеваемости в странах с низким риском, таких как Япония, Индия, Сингапур, а также в некоторых странах Южной и Восточной Европы (Португалия, Испания, Югославия, Польша) [91].

В 2012 году в мире было диагностировано 239 тыс. новых случаев злокачественных новообразований придатков матки; при этом около 58% из них пришлось на развивающиеся страны. В России за этот период ЗОПМ заболели 13 тыс. женщин [2].

При РЯ (отдельно ракового регистра для рака маточных труб нет) отмечена самая низкая численность контингентов больных, состоящих на учёте (среди злокачественных новообразований половых органов) на конец 2013 года - 97,5 тыс., а в 2016 году 73,9. Минимальный индекс их накопления (отношение числа больных, состоящих на учёте на конец года, к числу больных с впервые установленным диагнозом) в 2013 году - 8,0; в 2016 году - 10,9. Максимальная их летальность составила 6,4 - в 2013 году, 22,0 - в 2016 году. Прирост абсолютного числа заболевших составил за 2003-2013 гг. - 10,8%, за 2016 году - 8,2 %. Средний возраст пациенток с РЯ в 2016 году - 59 лет. Показатели пятилетней выживаемости варьируют от 30 до 50% [2,77].

В структуре умерших от злокачественных новообразований - ОПМ стоят на седьмом месте [2,3,6,38,63,91]. Летальность больных в течении года с момента установления диагноза - РЯ на 1 месте среди злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы. На долю умерших от ЗОПМ приходится 34,2% среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [2,77].

В Красноярском крае в 2012 г. ЗОПМ 1 стадии были впервые выявлены у 44,97%, в 2013 г. - 28,13%, в 2014 г. - 34,36 % [65,66,67].

К столь удручающим показателям приводят: отсутствие специфических симптомов, лёгкость перехода опухоли из одной категории в другую

(эволюционирование опухолей), особенности распространения опухоли (имплантационный, гематогенный, лимфогенный), а также отсутствие методик, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии процесса. Как следствие этого – подавляющее количество впервые выявленных запущенных форм, прогноз при которых крайне неблагоприятен [8,18,19,20,27,28,52,60,97,153,163,182].

Очевидно, что препятствием для ранней диагностики ЗОПМ является низкий уровень понимания всех этапов гисто- и патогенеза опухолей. Яичник по разнообразию воспроизводимых им опухолей занимает одно из лидирующих мест в онкогинекологии. В отличие от других органов человека в яичнике источником развития опухоли могут служить как минимум несколько компонентов, и это с учётом только основных функций органа- созревание половых клеток и выработка половых гормонов. Источниками опухолей самых разных гистологических направлений могут также служить рудиментарные образования, сохраняющиеся с периода эмбриогенеза. Если принять во внимание наблюдения, когда в обоих яичниках находят сочетание одновременно нескольких различных морфологических форм опухолей, то представить этиопатогенез и предугадать правильную тактику ведения больных бывает довольно сложно [18,19,28,29,88,106,112, 127,176].

Необычайная лёгкость перехода опухоли из одной категории в другую, а также исходно агрессивное поведение не позволяют своевременно и точно дифференцировать начальные формы рака с пограничными и ДОПМ, что приводит к ошибкам в определении диагноза и стадии болезни, увеличивает частоту неадекватных хирургических вмешательств, усложняет тактику лечения и ухудшает прогноз [22,43].

Поздняя диагностика ЗОПМ связана еще с одним важным фактором- имплантационным путём распространения опухоли. Эпителиальные импланты опухолевых клеток яичников по брюшине обнаруживаются уже на этапах развития доброкачественных опухолей, так в 13% случаев при папиллярных опухолях обнаружено обсеменение брюшины малого таза, сигмовидной кишки и нередко плевральных полостей. Биологически такие импланты отличаются от

имплантов при ЗОПМ, они имеют способность развиваться обратно и исчезать под воздействием разных факторов, а также в течение многих лет могут оставаться стационарными [18,19,27,29,48,50].

Исключительно важным фактором, влияющим на прогноз заболевания и на исход лечения, является раннее выявление опухолей, подозрительных на рак и направление пациенток в онкогинекологические центры для дальнейшей диагностики и лечения [87,105,110,117,123,124,140,148,149,154,167].

В нашей стране «профиль» пациенток с опухолевыми образованиями яичников, как правило, определяет гинеколог, а не онколог. Однако чётких критериев для направления больных в общегинекологический или онкологический стационар не существует. Гинекологи и гинекологи-онкологи в ряде случаев по-разному оценивают клиническую ситуацию. Органосохраняющая тактика гинекологов в некоторых случаях находится в противоречии с радикализмом онкологов. Дискуссию вызывают как необходимость оперативного вмешательства и оперативный доступ, так и объём операции в зависимости от возраста и интраоперационных находок [27,28].

Деление на доброкачественные и ЗОПМ на этапе диагностики очень важно, так как при этом имеются принципиальные различия в тактике ведения и лечения больных [88,112,123,137,191]. Большинство женщин с опухолевидными образованиями в малом тазу не имеют рака. «Идентификация доброкачественности» с одной стороны важна, чтобы избежать ненужного радикального хирургического вмешательства, с другой стороны - адекватная оценка риска злокачественности означает, что лечение не будет отсрочено и пройдёт в соответствующем специализированном лечебном учреждении в кратчайшие сроки [123,150,152].

Таким образом, не являясь самой распространённой онкологической патологией, ЗОПМ остаются одними из самых смертельных заболеваний. Ранняя дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными новообразованиями придатков матки – это значимая отправная точка в оптимизации ведения и лечения пациенток.

## 1.2. Факторы риска развития опухолей придатков матки

Без точной и всесторонней оценки факторов риска (ФР), невозможно выбрать соответствующую стратегию для предотвращения ОПМ и их выявления. Первым шагом в оценке риска развития ДОПМ и ЗОПМ является тщательный анализ личной и семейной истории пациенток [64,108,116,163,174].

Имея в анамнезе рак молочной железы или рак кишечника, риск заболевания ЗОПМ возрастает в 3-4 раза [163]. В настоящее время описаны три синдрома наследственной предрасположенности к возникновению РЯ:

- 1) семейный РЯ
- 2) семейный рак молочной железы/яичников
- 3) синдром Линча [22,27,28,46,58,91,109,126,163,192].

Так, в семьях, в которых зарегистрирован один случай РЯ у родственницы 1 степени родства, риск заболеть в 2-3 раза выше, чем в общей популяции и составляет 4-5%. В семьях, в которых зарегистрирован один случай РЯ у родственницы 1 степени родства и 1 родственницы 2 степени родства риск возрастает в 4-5 раз и составляет 7%. В семьях, где две родственницы 1 степени родства заболевают РЯ - риск составляет 50%. При втором варианте (семейный рак молочной железы/яичников) в семьях ближайшие родственницы заболевают раком молочной железы в молодом возрасте (до 50 лет) и РЯ. Степень риска определяется числом заболевших родственниц разной степени родства. Риск развития рака второй локализации у таких женщин выше в 2-4 раза, чем в общей популяции. При синдроме Линча в семьях среди ближайших родственников прослеживается заболеваемость аденокарциномами различных локализаций, преимущественно колоректальным раком, раком молочной железы и эндометрия, РЯ. При этом риск аденокарциномы выше в 2 раза, чем в общей популяции [22,27,28,43,46,91,126,163,173].

Врождённые генетические нарушения ответственны приблизительно за 10% случаев РЯ, и 90% этих нарушений составляют мутации генов BRCA 1 или BRCA

2. Опухоли у носителей мутации этих генов характеризуются высокой пролиферативной активностью, но при этом прогноз более благоприятен, чем при спорадических опухолях той же стадии [17, 22, 27, 28, 37, 43, 58, 72, 91, 98, 106, 109, 112, 124, 126, 163, 173].

В тоже время ведущим этиологическим фактором канцерогенеза был и остаётся возраст пациенток. На сегодняшний день устоявшимся считается мнение, что рак любой локализации – это «болезнь пожилых людей» [4, 14, 29, 32, 61, 126, 163, 173]. Подавляющее большинство случаев ЗОПМ обнаруживается у женщин постменопаузального возраста (60 - 65 лет). В 2002 году в этой возрастной группе показатель заболеваемости на 100 тысяч женского населения составил 36,6 [4].

Средний возраст женщин в США в 2002 году, заболевших ЗОПМ, по данным Национального Института Рака (National Cancer Institute) составил 58 лет [162]. В России средний возраст этих женщин в 2003-2008 годах был 58 лет, в 2013-2016 гг. - 59 лет. При этом показатель заболеваемости на 100 тыс. женского населения составил (мировой стандарт): в 2003г. - 10,2; в 2008 г. - 10,8; в 2013г. - 10,9, в 2016 г. - 11,07. В России – в 2006 г. - 16,42, в 2016 г. - 17,81 [2, 77].

В Красноярском Крае по данным Министерства Здравоохранения Красноярского края в 2010-2012 годах наибольшее количество женщин, заболевших ЗОПМ, было в возрасте 55-59 лет, в 2013 и 2014 гг. - 60-64 года [65, 66, 67].

Снижение функциональных резервов жизненно важных органов, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний ограничивают возможности диагностики и радикального лечения пациенток со ЗОПМ в пожилом возрасте [43].

В тоже время установить точные данные о заболеваемости женского населения ДОПМ очень трудно. Это объясняется тем, что они не подвергаются централизованному учёту, в отличие от злокачественных новообразований, которые подлежат государственной регистрации [73]. Средний возраст женщин с ДОПМ, по мнению разных авторов, колеблется от 20 до 43 лет [1, 59, 93].

Значительная роль в развитии ОПМ в настоящее время отводится



гормональным факторам. Одной из теорий развития этого заболевания является «овуляторная гипотеза» или так называемая «непрекращающаяся овуляция». Согласно данной теории при каждой овуляции происходит травма мезотелия и при регенерации разошедшихся краёв покрова могут возникнуть инвагинаты, нарушения нормальной архитектоники покрова. Именно в этих кистах – включениях, сформировавшихся из инвагинатов, и происходит процесс метаплазии, что приводит к развитию доброкачественных и злокачественных эпителиальных новообразований яичников [29,59,72,73,126,163,169,173,174].

Другая причина возникновения опухолей - нарушение сложного механизма нейроэндокринных регуляций. Механизм возникновения опухоли можно представить следующим образом: первичное ослабление функции яичников и снижение овариальных эстрогенов приводит к компенсаторному повышению уровня гонадотропинов, в первую очередь фолликулостимулирующего гормона. Высокий уровень гонадотропинов может обладать стимулирующим эффектом на пролиферирующий эпителий. Возникает диффузная, а затем очаговая гиперплазия и пролиферация клеточных элементов, которая может закончиться образованием опухоли. Подтверждением данной теории является тот факт, что возрастное повышение концентрации гонадотропинов в крови сочетается с увеличением заболеваемости опухолевидными образованиями яичников, а длительное применение контрацептивных стероидов, снижающих секрецию гонадотропинов, сопровождается уменьшением частоты опухолей яичников в 2 и более раз [4,72,73,91, 163,173,174].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) некоторые авторы так же относят к ФР развития новообразований яичников, при этом риск повышен в два раза и составляет 2,52 [169], хотя при СПКЯ имеет место малое число овуляторных циклов и это должно согласно теории «непрекращающейся овуляции» быть фактором защиты от ЗОПМ. Однако, согласно гонадотропиновой теории эти пациенты имеют высокий уровень лютеинизирующего гормона, постоянная персистенция которого приводит к стимуляции выработки андрогенов яичниками и нарушению созревания фолликулов [169,174].

Генитальный эндометриоз нельзя назвать предраковым состоянием, хотя эпидемиологические, гистопатологические и молекулярные данные позволяют предположить, что эндометриоз имеет определённый потенциал злокачественности [98]. Согласно данным последних литературных обзоров установлена связь ЗОПМ с эндометриозом, особенно с определёнными гистотипами: эндометриоидным и светлоклеточным раком. При этом риск повышен до 1,9 [28,54,163]. Корреляция между эндометриозом и малигнизацией яичника была изучена в крупных эпидемиологических исследованиях. Существует предположение о наличии общих ФР развития как ЗОПМ, так и эндометриоза, схожие пути распространения: имплантационный, лимфогенный, гематогенный [28,98,99,110,159,165,166].

Женщины с необъяснимыми причинами бесплодия имеют значительно больший риск развития новообразований придатков матки [15,16,64,72,91,126,205]. Дискуссия о том, повышают ли нестероидные стимуляторы овуляции и гонадотропные препараты риск развития опухолей яичников, ведётся в литературе довольно давно. С точки зрения формальной логики, в случае если верна концепция «непрекращающейся овуляции», любое применение стимуляторов должно было бы повышать риск, однако не всегда и не всеми авторами это подтверждается [15,16,64,72,91,125,205]. По данным некоторых учёных, применение кломифена и гонадотропинов с целью стимуляции овуляции провоцирует развитие доброкачественных и злокачественных опухолей яичников [132,163,169,206].

Существует мнение, что лишь отсутствие результата терапии бесплодия является ФР развития новообразований придатков матки. Успешное же лечение не увеличивает риск развития ДОПМ и ЗОПМ [169,205,206]. По данным L. Brinton и соавт. (2015) среди бесплодных женщин риск развития ЗОПМ у принимавших кломифен составил 0,82, у принимавших гонадотропины - 1,09. Влияние препаратов на развитие опухолей яичников не зависело от причины бесплодия, однако риск оказался несколько повышен у незабеременевших женщин - 1,75 [62]. Вероятно, у женщин с первичным или вторичным бесплодием в анамнезе имеется

сочетание нескольких ФР, что в конечном итоге приводит к повышению риска возникновения ЗОПМ [132].

Применение МГТ и риск развития ЗОПМ связаны между собой, но по данным разных публикаций степень риска неоднозначна и зависит от длительности приёма препаратов, их состава и от гистологической структуры опухолей [141,142,143,144,145,151,156,157,163,173]. Благодаря мета-анализу многоцентровых исследований были установлены риски развития ЗОПМ при применении МГТ в течение 5 лет, 6-10 лет и более 10 лет: 1,02; 1,13 и 1,21 соответственно. При этом риск сохраняется и после 2 лет отмены МГТ [141,142,143,144,145,151,156,157,163,173]. Данные, опубликованные в мае 2015 года Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, основанные на 52 когортных эпидемиологических исследованиях, характеризуют риск РЯ следующим образом: менее 5 лет приема МГТ - 1,43, более 5 лет - 1,41. После прекращения приёма МГТ сроком до 5 лет - риск снижается до 1,29, более 5 лет и до 10 лет после отмены препаратов риск развития ЗОПМ снижается до 1,1[166,202]. В тоже время, по мнению других авторов, риск развития ЗОПМ, при использовании только эстрогенов и эстрогенов в сочетании с прогестероном в течение 5 лет и более составляет - 1,22 и 1,10 соответственно, по другим сведениям - риск развития ЗОПМ у женщин, использующий только эстрогены, составил 1,63, комбинированных препаратов - 1,20, что свидетельствует о некотором снижении риска развития ЗОПМ при применении эстроген-гестагеновых препаратов [141,142,143,144,145,151,156,157,163,173].

Данные мета-анализа, опубликованные с 2011 по 2014 гг., основанные на когортных исследованиях Nurses Health Study и Million Women Study с 1995 по 2006 годы свидетельствуют о том, что при использовании МГТ риск развития ЗОПМ существует, но он различен для разных гистологических типов опухоли. К примеру, риск серозного РЯ увеличивается на 50%, эндометриоидного - на 70% при применении МГТ более 6 лет, при этом риск муцинозного РЯ снижается до 70 % по сравнению с группой контроля женщин, никогда не использовавших гормонотерапию [164]. В то же время, авторы обращают внимание на

неравнозначность исследуемых групп: разный возраст постменопаузы, отсутствие сведений о приёме в анамнезе гормональных препаратов, наличия ожирения, оперативных вмешательств в анамнезе, разные этнические группы пациенток. Кроме того, по-разному в каждом исследовании оценивались и другие ФР, такие как: курение, алкоголь, пищевые привычки, образование, место проживания (город или сельская местность) и т.д. Тем не менее, в большинстве исследований не было выявлено связи МГТ с муцинозным и светлоклеточным раком яичника [15,89,108,114,116,141,142,164,169,174,193]. Совершенно очевидно, что данный аспект проблемы до настоящего времени остается дискуссионным.

По данным многочисленных исследований к ФР развития ЗОПМ также относятся раннее менархе (ранее 11 лет) и поздняя менопауза (после 55 лет) в связи с увеличением числа овуляторных циклов [4,14,15,16,22,29,95,169,174]. Однако, ряд авторов указывает, что длительный период менструаций является ФР только для эндометриоидного рака, но не серозного и не муцинозного [126,174]. Крайне немногочисленны исследования, проведенные на эту тему в России. В монографии В.Н. Серова и Л.И. Кудрявцевой (1999) приведены данные ретроспективного анализа 1700 медицинских карт пациенток г. Самары с доброкачественными опухолями яичников и опухолевидными процессами яичников за период 1985 и 1995 г.г. Согласно их исследованию позднее менархе (позднее 15 лет) и поздняя менопауза (после 55 лет) являются ФР развития доброкачественных опухолей яичников и опухолевидных процессов яичников. В 2011 г. опубликованы данные ретроспективного анализа 352 пациенток Онкологического диспансера г. Новосибирска [32]. При анализе возраста наступления менархе и менопаузы, было установлено, что ФР развития РЯ является раннее (менее 12 лет) и позднее менархе, ранняя (ранее 45 лет) и поздняя менопауза, что в какой-то степени противоречит данным других авторов [32].

Помимо всего прочего, актуально изучение рисков развития ДОПМ и ЗОПМ в различных популяционных группах населения (имеет значение раса, климатические и экологические условия, особенности питания, образование и т.д.) [15,16,64,126,169,174].

Высококалорийная диета с большим содержанием насыщенных жирных кислот и, как следствие, ожирение многие авторы относят как ФР развития доброкачественных и ЗОПМ [4,15,72,73,91,163]. У женщин в пременопаузе, имеющих ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup>, вдвое повышается риск возникновения ЗОПМ по сравнению с женщинами с ИМТ 20кг/м<sup>2</sup> [4,14,64]. Исследователи склоняются к теории гиперэстрогении у женщин с ожирением, что повышает риск развития ЗОПМ. Противоположное мнение высказано А. Lukanova и соавт. (2002): у женщин с высоким ИМТ чаще наблюдается ановуляция и соответственно риск иметь злокачественное новообразование яичников снижается. Эти противоречия указывают на необходимость дальнейшего изучения данной проблемы [111].

Немаловажную роль в возникновении опухолей яичников могут играть факторы окружающей среды вследствие открытости брюшной полости женщины для сообщения с внешней средой через маточные трубы. Любые частицы из окружающей среды могут быть втянуты в брюшную полость (микроорганизмы, вирусы, сперматозоиды, тальк, пыль, асбест и т.д.) и имплантированы в покровный эпителий яичников и мезотелий брюшины [48,52,59,72,91,98,163,174].

Воспалительный процесс, вызываемый микроорганизмами и вирусами, проникающими в брюшную полость через маточные трубы, приводит к усилению экспрессии в яичниках провоспалительных цитокинов, что в свою очередь влечёт за собой подавление интенсивности апоптоза и может привести к неуправляемой клеточной пролиферации и развитию новообразований придатков матки [72,73,74].

Некоторые клиницисты считают, что причиной появления ретенционных образований придатков матки могут быть перенесенные в прошлом чревосечения. Возникающий при этом спаечный процесс вызывает нарушение трофики и микроцеркуляции этих органов, что в свою очередь приводит к возникновению кист [72,73].

Обилие накопленных знаний о ФР до настоящего времени не привело к формированию единой и стройной концепции механизмов развития ДОПМ и ЗОПМ. Нет четкого деления пациенток на группы с высоким и низким риском

развития ДОПМ и ЗОПМ. В связи с этим дальнейшие исследования данной проблемы представляются актуальными.

### **1.3. Протективные факторы развития доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки**

В многочисленных исследованиях было отмечено, что беременность и грудное вскармливание снижают риск возникновения новообразований придатков матки, а большое число беременностей обладает значительным защитным действием [16,43,52,59,91,163]. Только одна беременность и роды снижают риск развития опухолей яичников в 2 раза, 2-3 родов - в 7,7 раза, а 4 и более родов - в 10,8 раз [32,52,59,73,94,163, 169]. Если принять риск развития ЗОПМ у нерожавших и рожавших 1-2 раза за 1,0, то у рожавших 3-4 раза он составит 0,33, а у рожавших 5 раз и более – 0,04 [43,163]. По мнению П.Г. Прокопенко и соавт. (2011) наступающая беременность прерывает поступление имплантов в брюшную полость, корректирует иммунную систему, а с помощью белков трофобласта расплавляет и ассимилирует имеющиеся импланты [52].

Риск возникновения новообразований придатков матки снижен почти в 2 раза у женщин, вскармливающих грудью по сравнению с рожавшими, но не кормившими грудью. Период беременности и лактации продлевают безовуляционный период и время для восстановления эмбриональной системы репарации [43,52,59,173,174]. С этой теорией согласны не все исследователи, в частности, S. Schuler (2013) на основании проанализированных ею 246 источников литературы и опубликованного литературного обзора считает, что влияние грудного вскармливания на риски ЗОПМ до сих пор не ясно, так как по истечении нескольких месяцев на фоне грудного кормления функция яичников (овуляция) может восстановиться [169]. Таким образом защитный эффект при лактации не может быть основан только на теории «безовуляции».

Кормление грудью от 3 до 6 месяцев снижает риск развития ЗОПМ до 30%, по сравнению с женщинами, не кормившими грудью [52,163]. Согласно мета-

анализу A.S. Whittermore и соавт. (1994) риск ЗОПМ составляет 0,73 - 0,81 и 0,68 - 0,95 у не кормящих и вскармливающих грудью здоровых женщин. Эти данные противоречат большинству авторов. Защитный эффект грудного вскармливания по мнению некоторых авторов распространяется не на все гистологические типы ЗОПМ, а преимущественно на серозный, эндометриоидный и муцинозный рак [169,174,178,205,206].

Риск развития доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников снижен при использовании гормональной контрацепции [73]. В 2009 г. опубликованы данные анализа 45 проведенных эпидемиологических исследований, который показал снижение риска развития ЗОПМ у женщин, принимавших пероральные контрацептивы. Риск снижался на 10-12% в течение 1 года и на 20% за каждые последующие 5 лет приёма препаратов. Риск остаётся сниженным на протяжении более 30 лет после прекращения приёма контрацептивов, однако, с течением времени защитный эффект ослабевает. В случае, если препарат отменен менее чем 10 лет назад, снижение пропорционального риска на каждые 5 лет приёма составляет 29%, при отмене 10-19 лет назад - 19%, 20-29 лет - 15% [15,22,91,95,163,169,173].

Использование в рационе продуктов питания с низким содержанием животного жира считается фактором защиты от образования ОПМ [15,91,163,174].

По мнению некоторых исследователей, удаление яичников и маточных труб с профилактической целью должно быть рекомендовано женщинам старше 35 лет с выявленными мутациями генов BRCA 1 и BRCA 2, имеющих детей. Авторы подчеркивают, что профилактикой является удаление здоровой ткани яичника, хотя и в этом случае существует риск развития первичного перитонеального рака, аналогичного РЯ [28,98,163]. Однако двухсторонняя овариоэктомия по мнению других авторов не оправдана, так как возникает ранняя менопауза, что приводит к снижению качества жизни, эндокринным и метаболическим нарушениям, остеопорозу, кардиоваскулярным проблемам [43, 163].

Удаление маточных труб рекомендуется в последнее время все большим числом исследователей, так как, по их мнению, это препятствует ретроградному

забросу менструальной крови, соответственно снижает риск развития наружного эндометриоза (в частности эндометриoidных кист яичников), а также эндометриoidного и светлоклеточного РЯ [28,98]. Профилактическое удаление маточных труб и аднексэктомия у пациенток с отягощенной наследственностью снижает число больных ЗОПМ до 70% и 97% соответственно [28].

Таким образом, анализ научной литературы показал, что основными факторами защиты от развития как доброкачественных, так и злокачественных новообразований придатков матки являются роды (более одних), грудное вскармливание, прием оральных контрацептивов (ОК). Однако для современных женщин более характерно: поздние первые роды, ранний отказ от грудного вскармливания, более поздний срок наступления менопаузы в сочетании с низким уровнем понимания значимости приема ОК не только среди пациенток, но и медицинского персонала.

#### **1.4. Многообразие морфологических форм и клинические проявления опухолей придатком матки**

Термин «опухоль яичника» является собирательным понятием, куда относятся как истинные опухоли злокачественного и доброкачественного характера, так и ретенционные образования. Кроме того, в непосредственной близости от яичников располагается ряд рудиментарных структур, являющихся источником развития некоторых опухолевых процессов [28,53,73,88]. Многообразие морфологических форм - одна из причин неоднородности клинического течения этой патологии.

В 2012 году S. Campbell опубликовал данные о проведенном исследовании «о происхождении рака». По мнению автора, обнаружен предшественник – рак *in situ*, названный серозной внутриэпителиальной трубной карциномой. Она находится в фаллопиевой трубе и на морфологическом уровне напоминает низко-дифференцированную серозную карциному яичника [112,170].

J. Prat (2012) в своей статье также пишет о «мюллеровой неоплазии» на



поверхности яичника, как об источнике канцерогенеза [176].

Однако, впервые еще в 1937 году, наш соотечественник М.Ф Глазунов высказался об имплантационном характере зачатка эпителиальных кист, возникших в результате «прививки» трубного эпителия. К сожалению, зарубежными авторами данная монография не упоминается, мало изучена и до конца, вероятно, не осмыслена [18,19].

В настоящее время общепринята морфологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ,2014) [92]. На долю эпителиальных опухолей приходится до 75-80% от всех новообразований яичников. Они делятся на доброкачественные, пограничные и злокачественные в зависимости от согласованности клеточной пролиферации, ядерной атипии, наличия или отсутствия стромальной инвазии [18,19,29, 112,128,176].

Большинство опухолей яичников являются доброкачественными, на их долю приходится 75-80 % от всех истинных опухолей, злокачественные составляют - 20-25% [23,73,88]. Около 71% доброкачественных новообразований составляют ретенционные образования (фолликулярные кисты, кисты желтого тела, тека-лютеиновые), особую группу составляют параовариальные кисты [72,88].

Более чем 90 % от всех злокачественных опухолей яичника составляет эпителиальный РЯ [9,10,11,29,175]. S. Campbell (2012), D. Pitta и соавт. (2013), E.J. Named (2013) с учётом морфологического и молекулярно-генетического уровня делят злокачественные образования яичников на два типа. К первому типу относятся медленно растущие виды опухоли, с более высокими шансами на выживание у пациентов, такие как: высокодифференцированный серозный и эндометриоидный раки, светлоклеточный рак, муцинозный рак, карцинома Бреннера и все пограничные опухоли. Эти виды опухолей составляют лишь 25% от всех видов ЗОПМ и являются в 10% случаев причиной смертности. Опухоли второго типа более агрессивны. К ним относятся: низкодифференцированные серозные, эндометриоидные, недифференцированные опухоли и карциносаркомы. Опухоли второго типа составляют 75 % от всех РЯ и имеют 90% летальности. Эти

два типа опухоли значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение, что немаловажно как с биологической, так и с клинической точки зрения [28,37,98,112,176,188,194,202].

Клиническая манифестация заболевания (как доброкачественного, так и злокачественного) происходит, когда опухоль выходит за пределы малого таза. В случаях ЗОПМ- поражает смежные органы и имеет отдалённые метастазы. По мнению разных авторов, от 22% до 64% пациенток не имеют никаких жалоб в момент обнаружения у них новообразований в проекции придатков матки. Именно поэтому в зарубежной литературе РЯ называют «тихий убийца» [44,115,118,124,126,127,131, 149,167,190].

Можно выделить: 1) субъективные симптомы заболевания (наличия опухолевого поражения придатков матки): нарушение функции желудочно-кишечного тракта и органов мочевыделительной системы, симптомы общего характера (слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение и извращение аппетита, повышение температуры тела); 2) объективные симптомы: боли внизу живота, увеличение живота в объёме (за счет опухоли, асцита), нарушение менструального цикла [1,3,17,29,43,44,56,73,93,173].

Примерно в 80% случаев диагноз ЗОПМ ставят, когда у больной возникает асцит [29,43]. В 5-7% случаев единственным проявлением ЗОПМ являлись увеличенные лимфоузлы шеи и подключичной области [43,44].

Наличие болей внизу живота, по мнению разных авторов, встречается в 23% - 93% случаев как доброкачественных, так и злокачественных новообразований [1,29,44,55,56,73,93]. Нарушение менструальной функции по данным литературы имеет также широкий диапазон частоты от 24 % до 71% [1,29,55,56,93].

Таким образом, многообразие морфологических форм ОПМ (яичников, маточных труб, рудиментарных образований вблизи придатков), неоднозначность и стёртость клинических проявлений, порой отсутствие каких-либо жалоб – всё это усложняет вопросы ранней диагностики новообразований придатков матки и

требует дальнейшего изучения этой проблемы.

### **1.5. Ультразвуковое исследование в решении проблемы диагностики опухолей придатков матки**

Алгоритм диагностики ОПМ, принятый в 1988 г. обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), включает: клинический осмотр, лучевые методы визуализации и иммунологический анализ крови [120,135,138,190,191,207].

Ультразвуковая диагностика - наиболее доступный, неинвазивный, наименее дорогостоящий и легко воспроизводимый метод исследования [24, 25,29,45,50,73,80,84,85,90,96,104,172,181]. Однако, точность УЗИ зависит от трёх составляющих: опыта и квалификации специалиста, выполняющего исследование, класса оборудования и антропометрических особенностей пациента. При этом опыт и квалификация врача ультразвуковой диагностики имеют доминирующее значение в интерпретации полученных данных, особенно в сомнительных случаях, а также в оценке степени распространённости опухоли [18,19,112,123,133,137,155,173,179,188,191]. Обследование онкологических больных требует ультразвуковых аппаратов высокого класса с чувствительным доплером (Doppler) и наличием эндокавитального, абдоминального и линейного датчиков.

Несмотря на постоянное усовершенствование ультразвуковой аппаратуры, по-прежнему, имеются затруднения в интерпретации полученных данных у тучных людей, у больных с обширным асцитом, а также у пациентов в послеоперационном периоде (раздутые петли кишечника вызывают акустическую тень при осмотре). Также вызывает затруднение визуализация яичников у женщин постменопаузального возраста, так как для этих пациенток характерно физиологическое уменьшение яичников в размерах, невыраженный фолликулярный аппарат [18, 19,21,112,133,155,173,179,191].

Ультразвуковая диагностика – динамическая процедура, во время которой имеется возможность использовать дополнительные функциональные тесты (глубокий вдох, компрессию эндокавитального датчика на стенку влагалища) [112,173,179].

УЗИ позволяет определить размеры, локализацию, форму, контуры новообразований придатков матки, а также детально описать их внутреннюю структуру [10, 11, 112, 173, 179].

По мнению отечественных и зарубежных авторов, ДОПМ чаще имеют размер менее 70 мм [41,112,155,179,201]. Однако, данный критерий использовать в дифференциальной диагностике ДОПМ и ЗОПМ вряд ли нецелесообразно, так как, по мнению других авторов, нередко ДОПМ имеют размер более 100 мм [10,11,73].

Внутренняя эхоструктура доброкачественных и ЗОПМ многообразна. ДОПМ чаще имеют анэхогенную, однородную эхоструктуру, либо единичные тонкие (не более 3 мм) перегородки и мелкие пристеночные сосочковые или полиповидные включения, эхогенную однородную структуру в случае опухолей солидного строения [11,41,73,92,112,123,155,179,195,201].

Однако, данные критерии изолированно нельзя использовать, как несомненный признак доброкачественности. Так, по мнению D. Levine и соавт. (2010), менее 1% простых кист (анэхогенных, однородных образований) размером до 70 мм подвержены малигнизации, образования более 100 мм, имеющие такую же эхоструктуру малигнизируются в 13% случаев [155]. L.Valentin (2013), S. Campbell (2012), анализируя результаты группы международного анализа опухолей яичников (International Ovarian Tumor Analysis- IOТА) опубликовали данные о пациентках, имеющих анэхогенные, однородные образования (так называемые простые кисты) размерами менее 40 мм, которые при ультразвуковом исследовании оценивались как «несомненно доброкачественные образования придатков матки» после оперативного удаления были инвазивным РЯ в 0,96% случаев [111,178]. Однако Di Legge и соавт. (2012) из той же группы IOТА опубликовал данные о новообразованиях в придатках матки – не более 4 см в

диаметре, имеющих нижний порог инвазивной злокачественности, после оперативного лечения в 71% были - РЯ 3 стадии [112].

Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) в сочетании с импульсно-волновой доплерографией благодаря возможности оценивать особенности васкуляризации опухоли внесли свой вклад в расширение наших представлений относительно характера выявляемых заболеваний. В большинстве случаев ЦДК служит дополнительным методом, используемым при оценке морфологической структуры образований малого таза, выявляемых при эхографии [195,197,199].

При обследовании новообразований в области придатков матки необходимо точно придерживаться принципов оптимизации режима проведения ЦДК. В частности, ошибки могут возникать, если неадекватно настроен частотный фильтр и частота повторения импульсов при низкой скорости кровотока в сосуде, при малом размере патологического очага. Определённые ограничения также возникают при проведении спектрального анализа кровотока в мелких паренхиматозных сосудах, при этом цветовая гамма будет меняться если сосуд имеет извитой ход. Если исследуемый сосуд не имеет отношение к опухоли, можно получить ЛОР. По этой причине при выявлении подозрительных опухолей должно быть проведено обследование нескольких областей в её структуре.

На возможность выявления патологического кровотока может влиять размер опухоли. Так при размере патологического очага 2 мм и менее особенности неоваскуляризации могут ещё не проявиться в полной мере, поэтому характерные патологические кривые скоростей кровотока не будут обнаруживаться. Большие образования также могут иметь области с гиповаскуляризацией или отсутствием кровотока в связи с некрозом, возникающим на фоне перекрута придатков [22,207].

Данные о диагностической ценности числовых пороговых значений пульсационного индекса (PI), IR, максимальной систолической скорости, а также других показателей кровотока в опухолях придатков матки остаются противоречивыми [50,173,179].

Первые сообщения, посвящённые использованию доплерографии, для

диагностики злокачественных образований женской половой сферы были опубликованы в 1989 году тремя независимыми группами исследователей: А. Kurjak, Т. Bourne, Т. Nata [10,11,133]. Учёные выяснили, что у больных с доброкачественными заболеваниями яичников показатели PI внутриопухолевого кровотока колебались от 3,2 до 7,0, в то время как в злокачественных опухолях яичников этот показатель составлял 0,3 - 0,1. Такая разница в резистентности кровотока позволила авторам сделать вывод о том, что методика может быть использована для идентификации потенциально злокачественных новообразований. В дальнейшем возможность эффективного использования доплерографических методов для диагностики онкологической патологии была наглядно подтверждена большим количеством исследований [9,10,12].

А. Fleischer и соавт. в 1991 году разделил внутриопухолевую васкуляризацию на центральную и периферическую. Центральная васкуляризация, по данным автора, типична для злокачественного процесса. Однако, как было доказано дальнейшими исследованиями, этот признак нельзя использовать в качестве самостоятельного критерия малигнизации, а только в комплексе с количественными показателями внутриопухолевой гемодинамики [9,10,12].

Г. Vogner и соавт. (1995) отметили, что оценка топографии неоваскуляризации является субъективным зрительным процессом и зависит от опыта и класса аппаратуры [9, 10,12]. На основании результатов первой серии исследований Т. Bourne и соавт. (1989) и А. Kurjak и соавт. (1989) были предложены пороговые значения показателей резистентности кровотока для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований яичников. А. Kurjak и соавт. (1989) придерживаются порогового значения IR - 0,4, которое взято как минимальное из нескольких измерений. Полученные этими авторами данные свидетельствуют о возможности использования ЦДК в диагностике ЗОПМ даже на доклинической стадии заболевания [10,11].

Пороговое значение IR обладает Se 98,7% и Sp 99,78%. Однако, К.Ж. Taylor и

соавт. (1992-1996) много лет изучающие этот вопрос, напротив, считают IR равный 0,4 абсолютно нечувствительным диагностическим параметром для определения РЯ. Авторы считают оптимальным пороговое значение IR – 0,5, при этом Se и Sp составила 80% и 72% соответственно [10,11,12].

Японские исследователи К. Nata и соавт. (1996-1997) использовали пороговое значение IR – 0,6, при этом Se и Sp данного параметра составили 82,9% и 72,6% соответственно. Авторы оценивали скорость артериального кровотока в центре опухоли, а пороговым значением считали 16 см/сек. Этот критерий имел Se и Sp 83,3% и 91,6%, что позволило сделать вывод о целесообразности его использования для дифференциальной диагностики новообразований придатков матки [10,11,50].

Продолжая поиск пороговых значений IR М.Н. Буланов (2010) опубликовал показатели диагностической значимости изолированного критерия IR: значение этого показателя 0,4 имеет Sp - 96,3%, Se - 67,2%, а значение 0,46 имеет Se - 85,9%, Sp - 93,8% [10,12].

Однако, по мнению некоторых исследователей, важным в дифференциальной диагностике является обнаружение локусов кровеносных сосудов в папиллярных разрастаниях, перегородках, в солидном компоненте опухоли, в то время как количественные показатели не играют решающей роли [22,41,73,112,133,150,155,161].

При несомненной пользе разработанных критериев диагностики малигнизации изолированное использование любого из ультразвуковых критериев не даёт 100% результата. При этом удачным способом повышения диагностической точности является сочетание нескольких ультразвуковых критериев [9,10,12,157,201]. Впервые А.М. Sassone и соавт. (1991) предложили систему подсчёта баллов нескольких ультразвуковых критериев, в 1994 году она была дополнена J. P. Lerner и соавт., А. Kurjak и соавт. (2005). При этом в таблицах балльной оценки сочеталось несколько ультразвуковых критериев в серошкальном изображении с применением цветного доплера [9,10,12].

Продолжая изучать и совершенствовать комплексный подход к

использованию сочетанных ультразвуковых критериев М. Н Буланов (2010) представил комплексную шкалу балльной оценки опухолей яичников (пороговое значение для выводов о повышенном РМ 8 баллов и более). Диагностическая Асс данной балльной шкалы, по данным автора составляет 93% [10,12].

Особый интерес представляет опухоль в не увеличенном яичнике, которая редко диагностируется на ранней стадии и отличается агрессивным характером течения. При этом эхоструктура яичника не отличается от нормы, а размеры опухоли оказываются микроскопическими. Быстро развивается асцит, карциноматоз брюшины, отдалённые метастазы. При данном «невидимом» варианте ЗОПМ возможности ультразвукового метода ограничены [9,22,61].

Таким образом, несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности различных ультразвуковых критериев, дифференциальная диагностика доброкачественных и ЗОПМ затруднена, так как ультразвуковой метод исследования - это операторозависимая методика, зависящая от субъективной оценки врача, выполняющего исследование и от класса оборудования. В связи с этим актуальным представляется поиск комплексного подхода к дифференциальной диагностике новообразований придатков матки, используя другие методы обследования в совокупности с ультразвуковым исследованием, создание математических моделей, что поможет минимизировать субъективизм в процессе исследования.

### **1.6. Использование онкомаркёров для дифференциальной диагностики опухолей придатков матки**

Другим актуальным методом дифференциальной диагностики ОПМ может являться определение ОМ. ОМ – любая белковая субстанция, которая появляется у онкологического больного и коррелирует с наличием опухоли, степенью её распространения и регрессией в результате лечения [7,31]. ОМ должен легко идентифицироваться в биологически простых средах организма (кровь, моча, слюна) [21,34,42,57,70,135,158,207].



Диагностическую значимость ОМ определяют его Se и Sp. Таким образом, идеальным ОМ, является маркёр, если и Sp, и Se составляют 100%. Однако до настоящего времени не найдено такого маркёра. Ещё одной характеристикой каждого ОМ является дискриминационный уровень, то есть допускаемая верхняя граница концентраций этого белка у здоровых лиц. Маркёр удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном дискриминационном значении его Sp не ниже 90-95%, а Se превышает 50% [5,29,30,34,35,39,40,42,51,54,57,69,71,83].

CA125 с высокой молекулярной массой (около 200 кДж) относится к классу онкофетальных белков, был открыт Р. Бастом в 1981 году. В 1989 году CA125 рекомендован Международным противораковым союзом (UICC) для уточняющей диагностики РЯ и последующего мониторинга больных РЯ [1,13,34,35,40,57,69,73,76,81,82,119,196].

В норме у взрослых CA125 присутствует в организме в двух формах: мембраносвязанной и свободной. Связанный антиген выявляется на поверхности эпителиальных клеток фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, потовых желёз, молочных желёз, бронхов. В свободной форме он обнаруживается в высоких концентрациях в семенной жидкости, грудном молоке, влагалищных выделениях, слюне, плевральной, бронхоальвеолярной и внутрибрюшной жидкостях [34]. Но до настоящего времени функции CA125 в организме до конца не изучены.

Установлено, что CA125 служит барьером для адгезии трофобласта на эндометрии в нерцепторной фазе. При РЯ этот ОМ играет ключевую роль в образовании имплантационных метастазов РЯ, «связывая» опухолевые клетки, экспрессирующие CA125, с молекулами мезотелия брюшины. И наконец, CA125 способен ослаблять противоопухолевый иммунный ответ, связываясь с молекулами галектина-1, которые экспрессированы на иммунных клетках, а также ингибируя формирование контакта между натуральными киллерами и клетками РЯ [76,134,160].

Дискриминационный уровень CA125 составляет 35 Ед/мл [5,20,31,34,42,82,163]. Y. Park (2012) рекомендует снизить базовый уровень CA125

в возрасте постменопаузы до 27,8 ед\мл, что, по его мнению, повышает Se и Sp диагностики РЯ до 81,8% и 87,2% соответственно. Однако, эти данные изучены и подтверждены только у когорты азиатских женщин [177].

Повышение уровня СА125 характерно не только для эпителиального РЯ, но и для неэпителиального РЯ, рака тела и шейки матки, рака маточных труб, а также при ряде злокачественных экстрагенитальных заболеваниях - раке поджелудочной железы, легких, кишечника, молочной железы. При доброкачественных заболеваниях внутренних половых органов (внутренний и наружный эндометриоз, миома матки, воспалительные заболевания половых органов), при беременности, менструации также может отмечаться повышение дискриминационного уровня СА125. Кроме того, этот маркер проявляет некоторые свойства острофазного белка, что подтверждается его повышением примерно в 1/3 случаев острого гепатита, панкреатита, холецистита, при циррозе печени, аутоиммунных процессах [5,7,20,26,31,35,39,44,56,69,103,113,122,171].

Базовый уровень СА125 зависит от возраста, количества употребления сигарет и кофе в сутки, расовой принадлежности. В частности, у азиатских женщин уровень этого ОМ ниже примерно на 16% по сравнению с женщинами европеоидной расы [129,140].

Разработка новых биомаркеров ЗОПМ для замены или в дополнение к СА125 остаётся в центре внимания многих научных исследований [120,129,177].

Секреторный белок придатка яичка человека (Human Epididymis-4-HE4/WFDC2) был впервые идентифицирован в 1991 году G. Kirchoff и соавт. В 1999 году группой исследователей во главе с M. Schummer было установлено, что HE4 экспрессируется избыточно при РЯ. Он обладает антипротеиназной активностью [36,44,51,68,121,137,171,177,181,183,191,196]. В эпидидимисе HE4 участвует в регуляции сперматогенеза. Уровень HE4 меняется в зависимости от фаз менструального цикла и менопаузального статуса [120,171,177,196].

Согласно предварительным данным HE4 находится в цитоплазме перинуклеарно с эндоплазматическим ретикулом и аппаратом Гольджи. В клетках опухоли яичников, но не в нормальных тканях, ген HE4 подвергается N-

гликолизированию, вследствие чего молекулярная масса пептида увеличивается с 13 до 25 кДа и в таком виде секретруется в экстрацеллюлярное пространство, и может быть определена в крови. Вероятнее всего, именно из-за меньшей молекулярной массы по сравнению с СА125 (80 кДа) при начальных опухолевых процессах он раньше и в клинически значимой концентрации начинает секретироваться в кровеносное русло [34,51,75,138,177].

Первые сообщения об использовании HE4 как потенциального биомаркера РЯ были опубликованы в 2003 году М. Hellstrom и соавт. [102,121,129]. В 2005 году R. Drapkin и соавт. опубликовали статью, в которой говорится о начатой научной работе по определению уровня HE4 в моче, так как этот белок имеет малую молекулярную массу и фильтруется почками. Y.Park в 2012 г опубликовал данные об изучении Se и Sp HE4 в моче у азиатских женщин больных РЯ: при этом Se метода составила 86,6% при 1 и 2 стадии заболевания и 89,9% - на 3 и 4 стадии при Sp 94,4% [147,177].

Дискриминационные уровни HE4 составляют в пременопаузе 70 пмоль/мл, в постменопаузе – 140 пмоль/мл [102,121,129,138]. Y.M.Kim (2011) изучил показатели изолированного и сочетанного использования ОМ СА125 и HE4 у корейских женщин. Автор предположил, что базовый уровень ОМ может быть отличным в разных этнических популяциях. Однако, проведенное им исследование не подтвердило это предположение. В отличие от этого X. Chen (2014) считает, что наилучшие показатели Se и Sp при сочетанном использовании HE4 и СА125 у китайских женщин достигнуты при иных референсных значениях ОМ: СА125 – 93 ед/мл, HE4 - 87,6 пмоль/л для всех пациенток независимо от менопаузального статуса, в данной интерпретации Se составила 93%, а Sp - 87% [120,129].

Противоположные данные получены Y.Park (2012), он предложил снизить базовый уровень HE4 у азиатских женщин после 50 лет до 32,6 пмоль/л, что, по мнению автора, повышает показатели Se и Sp до 90,9% и 93,5% соответственно [177].

У женщин HE4 иммуногистохимически определяется в железистом

эпителии респираторного и генитального тракта, включая эндоцервикальные, эндометриальные и бартолиниевые железы, в эпителии маточных труб [34,71,147,198]. ЛПР HE4 в основном получены у пациентов с почечной недостаточностью (при повышении креатинина более 115 ммоль/л адекватная оценка результатов затруднена), при раке эндометрия и эндоцервикса, при раке легкого, мезотелиоме, раке молочной железы (в меньшей степени), при асците злокачественного и доброкачественного генеза. При гастроинтестинальных, почечных и переходноклеточных аденогенных раках обнаруживаются следовые значения этого ОМ [17,20,34,57,82,86,138,171].

Наибольшая экспрессия HE4 выявлена при эпителиальном РЯ (в основном серозном и эндометриоидном, в половине случаев при светлоклеточном и практически не обнаруживается при муцинозном РЯ). Однако, при других неовариальных эпителиальных раках уровень HE4 остаётся нормальным, что является важным критерием для дифференциальной диагностики [68,147]. Уровень HE4 не повышается при беременности в отличие от СА125, и, по мнению R.G. Moore и соавт. (2012) может использоваться для дифференциальной диагностики у беременных женщин, имеющих опухолевидные образования придатков. Однако, Y. Park (2012) в своей работе отмечает, что уровень HE4 у беременных азиатских женщин был выше на 33%, чем у здоровых небеременных [177].

В исследованиях J.M. Escudero (2011), показано, что при 1-2 стадиях РЯ уровень HE4 повышен в 58,3% случаев, СА125 – в 54,2%. Однако, совместное использование СА125 и HE4 повышает Se до 70%. При 3-4 стадиях РЯ уровень HE4 повышен до 78,8%, СА125 – до 86,5%, при их комбинации - до 96,2%. Опубликованные результаты показали, что повышение уровня HE4 в 12,3% было у пациенток с доброкачественными заболеваниями, из них у 1,3% - с гинекологической патологией. В то же время, уровень СА125 был повышен у 37% пациентов с доброкачественными заболеваниями, из них в 33% случаев наблюдалась гинекологическая патология. Ни в одном случае не было повышение уровня HE4 при генитальном эндометриозе. Таким образом, различия уровней

HE4 и СА125 были связаны со стадией заболевания, при этом более высокую Se имеет HE4 на 1-2 стадии заболевания, тогда как при 3-4 стадиях Se обоих ОМ практически одинакова. Сочетанное использование обоих ОМ повышает Se при 1-2 стадии РЯ [117,139,171,200].

По данным R.G. Moore и соавт. (2009, 2012) ЛПР HE4 наблюдались в 8% случаев, СА125 - в 29% случаев у пациентов с доброкачественными заболеваниями. При генитальном эндометриозе уровень HE4 был повышен в 3%, СА125 - в 67% случаев. Комбинированное использование СА125 и HE4 имело Se 88,7% при Sp 75% [102,130,184,187].

Y.M.Kim (2011) изучил показатели изолированного и сочетанного использования ОМ СА125 и HE4 у корейских женщин. Сочетанное использование ОМ у женщин в пременопаузе имеет Se 74,1% при Sp 94,4%, в постменопаузе – Se 97,6% при Sp 90%, что даже чуть выше, чем в предшествующих исследованиях R. G. Moore [129,184,187].

К. Nuhtinen и соавт (2009) и E. Bignotti и соавт. (2011) также сравнили изолированные и сочетанные показатели HE4 и СА125, но только у пациенток с эндометриоидным раком яичника. При 1 стадии заболевания HE4 имел Se 61-67% при Sp 90%, СА125- 26-30%, при той же Sp, а сочетание HE4 и СА125 - 61%. При 2-4 стадии показатели были следующими: при Sp 90-95% Se составила: HE4 - 75%; СА125 - 36%, СА125 + HE4 - 76%. Данное исследование продемонстрировало, что HE4 - точный и чувствительный ОМ для ранней диагностики эндометриоидного РЯ. При этом уровень HE4 не увеличивается у пациенток с эндометриозом, в отличие от СА125, что особенно важно у женщин в пременопаузальном возрасте. В постменопаузе, напротив, при обнаружении в яичниках опухоли, напоминающей эндометриоидную кисту (по данным УЗИ), нормальном уровне СА125 и повышенном уровне HE4, следует предположить эндометриоидный РЯ [121,185,207].

Иные показатели ОМ опубликованы E.J. Hamed (2013): Se и Sp при изолированном применении СА125 составила 83,3% и 85% соответственно, HE4 - 90% и 95%, а вот совместное использование этих двух ОМ повышает Se до 96,7%,

но при этом снижает Sp до 80% [188].

Эффективность в дифференциальной диагностике ОПМ опухолевого маркера HE4 выше, чем у СА125. Положительная прогностическая значимость HE4 составляет 93,1%-96,7% для всех женщин, 100% - у пациенток пременопаузального возраста и 96% - у женщин в период постменопаузы. Примечательным фактом является то, что HE4 проявил большую Se, нежели СА125 на ранних стадиях болезни и, в отличие, от СА125, оказался наиболее чувствительным опухолевым маркером и при поздних стадиях заболевания. СА125 может быть использован совместно с HE4, однако, высокое число ЛОР исследований (положительная прогностическая значимость – 52,6%) преимущественно у женщин периода менопаузального перехода (положительная прогностическая значимость – 22,2%) является серьёзной проблемой [138,188].

Таким образом, с развитием онкоиммунологии и внедрением в клиническую практику новых ОМ (таких как HE4) возрастают шансы ранней и более точной дифференциальной диагностики ОПМ (в частности эндометриоидных доброкачественных образований и эндометриоидного рака). Но противоречивые данные о Se и Sp отдельных ОМ, особенно у женщин пременопаузального возраста, большое количество ЛОР требует дальнейшего изучения этой проблемы с использованием сочетания разных диагностических методик, а также создания алгоритмов и моделей диагностики.

### **1.7. Алгоритмы дифференциальной диагностики и скрининг опухолей придатков матки**

Предположение, что раннее обнаружение ЗОПМ может подарить пациентке годы жизни, даёт основание для проведения скрининговых программ и создания алгоритмов дифференциальной диагностики [79,112,199]. Для успешного осуществления скрининговых программ требуется достижение позитивного предсказательного уровня менее 10 % (т.е. на 10 выполненных диагностических операций – выявление одного случая рака). Это становится возможным при Sp

выбранной скрининговой стратегии более 99,8%, и Se -75% для ранних стадий болезни [3,7,20,22,26,35,43,51,68,78,117,120,121,129,137,138,155,161,185,190].

Первые скрининговые осмотры женщин и создание «предсказательных моделей» (с использованием ультразвукового метода) с целью выявления и дифференциальной диагностики опухолевых процессов в малом тазу были начаты в 1980–х годах. Однако они были малоэффективны, так как использовали только трансабдоминальное сканирование малого таза. В 1990 году Джейкобс включил в модель для прогнозирования ультразвуковое трансвагинальное исследование и ОМ СА125. Оценивая некоторые параметры в баллах (многокамерность образования, наличие солидного компонента, метастазы, асцит, уровень СА125, менопаузальный статус) автор вывел модель «Индекс Риска Злокачественности» (ИРЗ) или «Индекс малигнизации» (ИМ). При этом Se данного ИРЗ составила 85%, Асс- 97%. Индекс был рекомендован к использованию Королевским Колледжем Акушерства и Гинекологии. Однако в дальнейшем при воспроизводимости метода в разных странах были получены результаты с меньшей Se и Асс, что вероятно было связано с различными морфологическими группами опухолей у обследованных женщин, а также с СО врачей ультразвуковой диагностики [112,137,150,191].

В конце 90-х годов было проведено первое скрининговое исследование с использованием СА125. В обследовании приняли участие 5550 женщин Швеции в возрасте старше 50 лет. Из 175 женщин с высоким уровнем СА 125 только у 6 обнаружен РЯ, в 3-х случаях РЯ был пропущен. Таким образом, предложенный скрининг показал низкую Se [22].

Исследование ЮТА (1999 -2009 годы), было проведено с целью создания правил и моделей для характеристики яичниковых образований и использования данных моделей врачами разных квалификационных категорий, а не только экспертами, а также установления роли СА125 и других ОМ для лучшего понимания генеза опухоли яичника. В 2012 году S. Campbell, в 2013 году J. Kaijser и соавт. опубликовали результаты данной Международной группы исследователей. В результате были созданы две модели логистической регрессии (ЛР) – ЛР-1 и ЛР-

2 для определения «доброкачественности» и «злокачественности» опухолей яичников. Обследование проводилось врачом ультразвуковой диагностики, в анализ включали более 40 клинических и ультразвуковых переменных. При этом Se составила 96%, Асс- 90%. Однако, если данное обследование проводил менее квалифицированный врач ультразвуковой диагностики, то соответствующие показатели снижались до 86% и 80% [112,150].

Значимой инновацией в работе ЮТА было введение «простых правил». Было предложено пять ультразвуковых признаков, по которым определялась «доброкачественность» образования и пять признаков «злокачественности». В 23% случаях, результат УЗИ оставался неопределённым, повторное обследование проводилось врачом – экспертом в ультразвуковой диагностике (т.е. прибегали к СО врача). В связи с этим модели ЛР-1 и ЛР-2 показали низкий уровень Асс [112].

Тем не менее, данные модели рекомендованы для использования в Великобритании, имея их на компьютере врачу необходимо лишь несколько минут, чтобы записать дополнительные переменные и охарактеризовать образование как «доброкачественное» или «злокачественное». Эти модели создавались для того, чтобы люди не возлагали все свои надежды лишь на мнение эксперта, так как часто данный специалист может отсутствовать в лечебном учреждении [112,150]. Однако, важно понимать, что данное исследование проводилось среди пациенток с опухолевидными образованиями в придатках, у которых решение об операции было уже принято ранее, это ограничивает применение предложенных алгоритмов [112,150,191,199].

Кроме того, роль биомаркёров, в особенности СА125 в проведенных исследованиях была спорной. СО врачом ультразвуковой диагностики была значительно выше, чем изолированное использование СА125, а совместное использование УЗИ и показателей ОМ не улучшало результата [150].

По мнению S. Campbell (2012) пока нет свидетельств, согласно которым серийный скрининг женщин помог бы сократить уровень смертности от ЗОПМ [112].

Для повышения Se СА125 в скрининге S. Skates, U. Menon с соавт. (2005),



предложили ввести ROCA-анализ (Risk of Ovarian Cancer) с использованием компьютеризированного алгоритма, основанного на теореме Bayes. В ходе ROCA-анализа индивидуальный профиль уровня СА125 каждой обследуемой сравнивается с образцами динамических кривых, характерных как для случаев РЯ, так и для профилей ОМ у здоровых женщин. Применение ROCA-анализа в проспективном рандомизированном исследовании 13582 женщин старше 50 лет, по данным U. Menon с соавт. (2005), позволило достичь высоких показателей Sp (99,8%) и положительного прогностического значения, равного 19% [68,100,189].

Л.А. Ашрафян с соавт. (2009) опубликовали данные результатов исследований 3288 пациенток с опухолями придатков матки. Женщины были разделены на 2 группы. В первой группе проводился мониторинг анализа крови на определение ОМ СА125, во второй группе наряду с определением СА125 выполнялось УЗИ с ЦДК. По данным авторов СА125 обладает низкой Se (52,8%) и Sp (64,2%) в качестве диагностики РЯ 1-2 стадии заболевания (что полностью совпадает с данными всех исследователей). Во второй группе наряду с определением СА125 выполнялось УЗИ с ЦДК. Se сонографии при диагностике 1-2 стадии РЯ составила 86%, Sp - 82% (показатели оказались ниже, чем в исследованиях А. Kurjak (2005), М.Н. Буланова (2010), Campbell (2012), J. Kaijser (2013)). Авторы обращают внимание на три клинических наблюдения, при которых отсутствовали маркёрные и ультразвуковые признаки ЗОПМ, однако в сроке 8 дней, 17 дней и 62 дня появилась клиника асцита и был диагностирован злокачественный процесс (серозная цистаденокарцинома). Следует признать, что для некоторых вариантов РЯ характерен относительно короткий временной интервал между «полным клиническим благополучием» и отсутствием существующих на сегодняшний день диагностических признаков рака и выраженным асцитным вариантом заболевания [61].

R. Moore и соавт. (2008) используя показатели двух ОМ- HE4 и СА125 высчитал при помощи логистического регрессивного анализа алгоритм, который позволяет стратифицировать пациенток на группы с высоким и низким риском развития РЯ в пре- и постменопаузальном периоде. Это так называемый алгоритм

риска злокачественности – ROMA, его референсные значения в пременопаузе: более 12,9% - высокий риск обнаружения РЯ, менее 12,9% - низкий риск. В постменопаузе - высокий риск обнаружения РЯ составляет более 24,7%, менее 24,7% - низкий риск. Se данного алгоритма по данным R. Moore составила 88,7% при Sp 75% [101,129,183,186]. Однако по данным Y.M. Kim (2011), при схожей Se (87,5%), алгоритм имеет более высокую Sp (93,8%) [129].

Дальнейшие исследования в этом направлении R. Molina и соавт. (2011), указывают на то, что ROMA улучшает Sp CA125 и уменьшает ее в отношении HE4. Согласно ROMA 12% пациенток, имели высокий риск РЯ, хотя в действительности у них не было ЗОПМ, по сравнению с изолированным HE4, ЛПР которого составили лишь 1,1%. Более того, показатели ROMA были ложно положительными (так как его Se была высокой) и при РЯ (90,1%), и при раке эндометрия (94,1%), а также выше 60% при раке шейки матки [138].

Главным преимуществом ROMA является его Se: согласно показателям алгоритма, 90,1% пациенток с РЯ были отнесены к группе высокого риска, что на 7,2% выше, чем показал CA125, и на 10,8% выше, чем показал HE4 [138].

В случае исходного высокого уровня HE4 одновременное его использование с CA125 или ROMA с целью увеличения Se нецелесообразно, так как высокая Sp HE4 уже говорит о том, что имеется риск РЯ. Положительная прогностическая значимость HE4 составляет 96,7% и увеличивается до 97,8%, если данные ROMA также превышены. Использование ROMA в сочетании с определением уровня HE4 не улучшает Se, а лишь увеличивает положительную прогностическую значимость [110,125,138,162].

Результаты исследования R. Molina (2011) противоречат данным, опубликованным T.V. Gogri и соавт (2011), согласно которым, ни ROMA, ни HE4 не увеличивают вероятность обнаружения злокачественных заболеваний, по сравнению с CA125. Оптимизация применения ROMA может улучшить Sp CA125, если HE4 имеет отрицательные результаты [137,138].

В то же время согласно результатам исследования R. Molina и соавт. (2011) наилучший путь для раннего выявления РЯ - занести пациенток с

положительными показателями HE4 в группу высокого риска и при помощи ROMA определить риск злокачественного заболевания у пациенток с нормальными показателями HE4 и ненормальными показателями CA125. Данные критерии позволяют добиться высокой Se (90,1% при РЯ) и увеличить Sp при небольшом количестве ЛПР тестов (положительная прогностическая значимость – 82,6%). HE4, который проявляет более высокую Se на ранних стадиях, а также более специфичен, нежели CA125 и ROMA, можно использовать при диагностике РЯ. Согласно данным исследований R.Molina и соавт. (2011) эффективность ROMA можно улучшить, применяя его для пациенток, у которых HE4 показал низкие результаты, а CA125 – высокие. Совместное их использование, таким образом, позволит улучшить точность ОМ при диагностике новообразований малого таза с Se 90,1% и Sp 82,1% [138].

C. Ros и соавт. (2014) показали, что ультразвуковые диагностические критерии (критерии IOTA в сочетании с логистическим регрессионным анализом) позволили дифференцировать опухоли яичников у женщин в пременопаузе и постменопаузе с Se 84% и 93% и Sp 92% и 96% соответственно. Сочетанное использование ультразвуковых критериев и ROMA практически не улучшило эти диагностические показатели: в пременопаузе и постменопаузе Se 88% и 99% и Sp 92% и 47% соответственно. Как видно из представленных данных, показатели Sp для постменопаузы даже ухудшились [180].

В большом мультицентровом исследовании J. Kaijser и соавт. (2013) дифференциальная ультразвуковая диагностика проводилась врачами-экспертами на основании их СО характера опухоли. В зависимости от степени уверенности в диагнозе, в каждом клиническом случае врач-эксперт был обязан дать один из пяти вариантов заключения о характере опухоли яичника: несомненно доброкачественная; вероятно доброкачественная; неопределённая; вероятно злокачественная; несомненно злокачественная. Авторами также использовалась комбинация СО с биохимическими ОМ (HE4, ROMA). При комбинированном использовании методов результаты интерпретировались следующим образом: заключение о РЯ давалось только при положительном результате обоих критериев

– СО и ОМ. Показатели Асс диагностики РЯ при этом составили: УЗИ (СО) в пременопаузальном возрасте – Se - 97%, Sp- 93%, в постменопаузальном возрасте соответственно: 98% и 85%. Сочетание УЗИ (СО) + HE4 в пременопаузе: Se - 66%, Sp - 96%, в постменопаузе - 77% и 93%. Сочетание УЗИ (СО) +ROMA– Se 66% при Sp -93% - в пременопаузе и 90% и 90% в постменопаузальном возрасте. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что комбинация УЗИ (СО) с ОМ не улучшает точности диагностики РЯ по сравнению с УЗИ (СО)[150].

В 2012 году T.V. Gorp и соавт. опубликовали результаты сравнительного анализа разных методов диагностики: УЗИ (СО), ИРМ и ROMA. При этом оказалось, что показатели Асс диагностики РЯ были следующими: УЗИ (СО) в пременопаузу и постменопаузу не отличались от данных, описанных в предыдущем исследовании J. Kaijser и соавт. (2013). ИРМ в пременопаузу имел Se - 64%, Sp - 96%, в постменопаузу- 80% и 87% соответственно, ROMA в пременопаузу – Se 67% при Sp 88%, в постменопаузу - 91% и 58% соответственно. Авторы отмечают, что УЗИ, выполненное врачом – экспертом остаётся наиболее чувствительным методом, по своей специфичности у женщин в пременопаузальном возрасте незначительно уступает ИРМ, при этом ROMA не улучшает показателей диагностической Асс [137,150,191].

Таким образом, ОПМ представляют собой не только актуальную гинекологическую, но и значимую медико-социальную проблему. При этом ранняя дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований далека от разрешения. Чётко не определены группы с высоким и низким риском развития ОПМ. Использование ультразвукового метода исследования во многом зависит от класса аппарата, квалификации и опыта работы врача. В тоже время было бы наивно ожидать, что в ближайшем будущем экспертное УЗИ будет широко доступно в учреждениях первичной медицинской помощи.

До настоящего времени не решена проблема диагностической ценности применения ОМ и их сочетания в скрининговых обследованиях пациентов. Все

это обуславливает необходимость дальнейшего изучения проблемы, в частности факторов риска и клинико-лабораторных показателей при доброкачественных и ЗОПМ. А самое главное – необходимы дальнейшие поиски новых, наиболее информативных методов, алгоритмов, моделей ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Решению этих задач и созданию научно-обоснованного алгоритма дифференциальной диагностики и тактики ведения пациенток с объёмными новообразованиями в области придатков матки и посвящена данная диссертационная работа.

## ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Клинико-анамнестические особенности пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки

В настоящем разделе представлены результаты обследования 200 женщин. Медиана возраста пациенток в группе 1а составила 44,5[38,4; 8,75] лет, в группе 1б- 42,0 [33,5; 49,5] года ( $p=0,347$ ). Медиана возраста пациенток в группе 2а составила 58,5 [54,0;66,00] лет, в группе 2б -58,0 [53,5;63,0] лет ( $p=0,202$ ).

Статистически значимых различий по возрастному критерию между пациентками групп 1а и 1б (в пременопаузальном возрасте), а также между 2а и 2б (в постменопаузальном возрасте) не установлено ( $p=0,131$ ) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных с ДОПМ и ЗОПМ по возрасту

Возрастная группа	Группы 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группы 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p-п
Пременопауза (n= 85)	28 35,9±5,4	57 46,7±4,5	0,64 [0,36; 1,14] p=0,131
Постменопауза (n=115)	50 64,1±5,4	65 53,3±4,5	1,57 [0,87; 2,81] p=0,131

Однако, при сравнении женщин всей исследуемой выборки были выявлены достоверные различия между пациентками: медиана возраста пациенток со ЗОПМ

(1а +2а группы) составила 54,0 [47,8; 62,3] года, в группе женщин с ДОПМ (1б + 2б группы) 52,0[43,0; 59,0] года ( $p=0,044$ ).

В 61,5% случаев пациентки с ДОПМ и со ЗОПМ имели избыточный вес/ ожирение, при этом статистически значимых отличий по показателю ИМТ между женщинами со ЗОПМ и ДОПМ выявлено не было (Таблица 3).

Таблица 3 – Значение ИМТ у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

ИМТ	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p <sub>T-П</sub> *
Дефицит	2 2,6±1,8	3 2,5±1,4	1,04 [0,17; 6,39] p=0,963*
Норма	28 35,9±5,4	44 36,1±4,4	0,99 [0,55; 1,79] p=0,981*
Избыточный вес/ ожирение	48 61,5±5,5	75 61,5±4,4	1,00 [0,56; 1,80] p=0,993*
Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> ]	26,0 [23,2; 31,4]	27,0 [23,3; 30,6]	0,964

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

Были проанализированы все жалобы, предъявляемые пациентками в момент обращения к врачу, либо ретроспективно ими оценённые. Статистически значимыми оказались различия по частоте предъявляемых жалоб на диспепсию, дизурию и наличие астенического синдрома. Остальные жалобы с одинаковой частотой встречались как у больных с ДОПМ, так и у пациенток со ЗОПМ (Таблица 4).

Таблица 4 – Жалобы обследуемых женщин при первичном обращении

Жалобы	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ), абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p-п*
Боли внизу живота	42 53,8±5,6	52 42,6±4,5	1,57 [0,89;2,28] p=0,121*
Гипертермия	3 3,8±2,2	3 2,5±1,4	1,59 [0,31; 8,067] p=0,575*
Дизурия	12 15,4±4,1	7 5,7±2,1	2,99[1,12; 7,96] p=0,023*
Нарушение менструального цикла	5 6,4±2,8	11 9,0±2,6	0,69[0,23; 2,07] p=0,508*
Диспепсия	6 7,7±3,0	2 1,6±1,1	5,00[0,98; 25,44] p=0,033*
Астенический синдром	15 19,2±2,2	11 9,0±2,6	2,40 [1,04; 5,55] p=0,036*

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

При анализе менструальной функции, а в частности поздней (позднее 55 лет) и ранней (ранее 45 лет) менопаузы в нашем исследовании статистических различий в группах со ЗОПМ и с ДОПМ не выявлено (p=0,379).

Кроме того, были проанализированы особенности репродуктивной функции обследуемых женщин, при этом статистически значимых различий во влиянии количества родов на риск развития как ДОПМ, так и ЗОПМ не установлено (Таблица 5).



Таблица 5 – Паритет пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

Количество родов	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p-п
0	12 15,4±4,1	28 23,0±3,8	0,61 [0,29; 1,29] p=0,192
1	24 30,8±5,2	36 29,5±4,1	1,06 [0,57; 1,97] p=0,849
2	33 42,3±5,6	39 32,0±4,2	1,56 [0,87; 2,81] p=0,137
3 и более	9 11,5±3,6	19 15,6±3,3	0,71[0,30; 1,65] p=0,422

В тоже время частота абортів и общее количество беременностей в анамнезе имело статистически значимые различия у больных с ДОПМ и со ЗОПМ (Таблица 6). Доля пациенток со ЗОПМ, имеющими 2 беременности была значимо выше, чем аналогичные показатели у пациенток с ДОПМ (p=0,031).

К сожалению, не удалось проанализировать возраст менархе, первых родов, длительность лактации, так как эти данные отсутствовали в историях болезней.

Таблица 6 – Общее число беременностей и количество аборт в анамнезе у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

Количество беременностей	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p-II
0 беременностей	10 12,8±3,8	22 18,0±3,5	0,67 [0,30; 1,50] p=0,327
1 беременность	5 6,4±2,8	15 12,3±3,0	0,49 [0,17; 1,40] p=0,176
2 беременности	17 21,8±4,7	13 10,7±2,8	2,34 [1,06; 5,13] p=0,031
3 и более беременностей	46 59,0±5,6	72 59,0±4,5	1,00 [0,56; 1,78] p=0,995
0 аборт	27 34,6±5,4	47 38,5±4,4	0,84[0,47; 1,53] p=0,576
1 аборт	6 7,7±3,0	18 14,8±3,2	,48[0,18; 1,27] p=0,134
2 аборта	11 14,1±3,9	27 22,1±3,8	0,58[0,27; 1,24] p=0,158
3 и более аборт	34 43,6±5,6	30 24,6±3,9	2,37 [1,29; 4,35] p=0,005

В анализируемых нами данных число женщин, принимающих различные гормональные препараты (ОК, МГТ, антиэстрогены, гестагены, препараты с целью стимуляции овуляции) было невелико, вероятно в этой связи значимых различий между пациентками обследуемых групп по этим параметрам нами не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 – Наличие гормонотерапии в анамнезе у обследуемых женщин

Гормональные препараты	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ), абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p-п
Приём ОК	12 15,4±4,1	24 19,7±3,6	0,74 [0,35; 1,59] p=0,441*
Приём антиэстрогенов	4 5,1±2,5	4 3,3±1,6	1,59 [0,387; 6,571] p=0,515*
Приём гестагенов	8 10,3±3,5	17 13,9±3,1	0,71 [0,29; 1,72] p=0,443*
Приём МГТ	1 1,3±1,3	0 0,0±0,0	2,58 [2,17; 3,08] p=0,21*
Стимуляция овуляции	0 0,0±0,0	5 4,1±1,8	1,67 [1,49; 1,87] p=0,070*

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

Была проанализирована частота сочетания ОПМ и другой гинекологической патологией (миомой матки, аденомиозом, воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), СПКЯ, бесплодием) у женщин групп обследования. При этом было выявлено, что у пациенток с ДОПМ значимо чаще наблюдался эндометриоз и ВЗОМТ, чем в группе со ЗОПМ (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота и структура гинекологической патологии у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

Гинекологические заболевания	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс., %±ОШ% n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс., %±ОШ% n=122	OR [ДИ 95%], p-п
Миома матки	39 50,0±5,6	72 59,0±19,8	0,69 [0,39; 1,23] p=0,211*
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*
СПКЯ	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.

В нашем исследовании количество женщин, имеющих отягощённый семейный анамнез по РЯ и раку молочной железы было незначительным: в группе ЗОПМ - 4 человека и в группе ДОПМ- 1 пациентка. Таким образом, статистически значимых различий по наличию отягощенной наследственности по возникновению РЯ, раку молочной железы среди обследуемых пациенток нами не установлено, (p=0,13 и p=0,21 соответственно).

Данные о наличии соматической патологии у обследуемых нами женщин представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Частота и структура соматической патологии у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

Соматическая патология	Группа 1а+2а (ЗОПМ) абс.%±ОШ%. n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс.,%±ОШ%. n=122	OR [ДИ 95%], p-п
Сахарный диабет	3 3,8±2,2	3 2,5±1,4	1,59[0,31; 8,07] p=0,575*
Заболевания щитовидной железы	0 0,0±0,0	4 3,3±1,6	1,66[1,48; 1,86] p=0,106*
Гипертоническая болезнь	20 25,6±4,9	34 27,9±4,1	0,892[0,46;1,70] p=0,729*
Сердечная недостаточность	12 15,4±4,1	11 9,0±2,6	1,83[0,77; 4,39] p=0,169*
Варикозная болезнь	10 12,8±3,8	9 7,4±2,4	1,84 [0,71;4,77] p=0,200*
Заболевание органов ЖКТ	27 34,6±5,4	41 33,6±4,3	1,04 [0,57; 1,90] p=0,883*
Заболевания органов дыхания	8 10,3±3,5	4 3,3±1,6	3,37 [0,97;11,60] p=0,043*
Заболевание почек	1 1,3±1,3	2 1,6±2,1	0,78 [0,07; 8,74] p=0,839*
Рак щитовидной железы	0 0,0±0,0	1 0,8±0,8	1,64 [1,47;1,84] p=0,423*
Колоректальный рак	1 1,3±1,3	1 0,8±0,8	1,57[0,09; 25,49] p=0,749*

Продолжение Таблицы 9

Рак молочной железы	5 6,4±2,8	4 3,3±1,6	2,02 [0,52; 7,77] p=0,297*
Рак желудка	1 1,3±1,3	0 0,0±0,0	2,58[2,17; 3,08] p=0,210*
Рак легких	0 0,0±0,0	1 0,8±0,8	1,64[1,47; 1,84] p=0,423*
Рак тела матки	3 3,8±2,2	2 1,6±2,1	2,40[0,39; 14,69] p=0,330*
Рак шейки матки	1 1,3±1,3	2 1,6±2,1	0,79[0,07; 8,74] p=0,839*

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

Таким образом, пациентки со ЗОПМ в 3 раза чаще имели заболевания органов дыхания, по сравнению с больными ДОПМ (p=0,043).

Далее мы провели анализ сочетания злокачественных образований любой локализации (не придатков матки) у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ, при этом достоверных различий выявлено не было (p=0,262).

Проанализировано влияние фактора наличия оперативных вмешательств на придатках матки в анамнезе. Пациентки с ДОПМ (1б+2б) в 8,2±2,5% случаев, а женщины со ЗОПМ (1а+2а) в 9,0±3,2% имели в анамнезе оперативные вмешательства, (p=0,849), статистически значимых различий не обнаружено.

Проанализировав показатели общего и биохимического анализа крови (перед оперативным вмешательством), нами было установлено, что они не имели статистически значимых различий в отклонениях от нормы среди пациенток групп сравнения (Таблица 10).

Таблица 10 – Значения показателей общего и биохимического анализов крови у обследуемых женщин

Показатели	Группа		OR [ДИ 95 p-п
	1а+2а(ЗОПМ) абс., %±ОШ% <i>n</i> =58	1б+2б(ДОПМ) абс., %±ОШ% <i>n</i> =71	
Повышение СОЭ	41 70,7±5,2	45 65,2±4,3	1,28[0,61; 2,73] p=0,511*
Снижение гемоглобина	26 44,8±5,6	22 31,0±17,5	1,81[0,88; 3,72] p=0,106*
Лейкоцитоз	5 8,6±3,2	8 11,3±2,9	0,74 [0,23; 2,40] p=0,619*
Повышение билирубина	2 3,6±2,1	4 5,6±2,1	0,63[0,11; 3,56] p=0,598*
Повышение АСТ	8 14,3±3,9	8 11,3±2,9	1,31[0,46; 3,74] p=0,611*
Повышение АЛТ	11 19,6±4,5	7 9,9±7,3	2,23 [0,80; 6,20] p=0,117*
Повышение мочевины	4 7,1±3,3	5 7,0±3,0	1,02 [0,26; 3,97] p=0,982*
Повышение креатинина	1 1,8±1,5	1 1,4±1,1	1,26[0,08;20.51] p=0,873*
Повышение глюкозы	6 10,7±3,5	4 5,6±2,1	2,01[0,54; 7,50] p=0,291*
Повышение белка	13 23,2±4,8	16 22,5±3,8	1,04[0,45; 2,39] p=0,928*

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

Всем обследуемым пациенткам (за исключением одного случая) было

проведено оперативное лечение. Значимо чаще пациенткам с ДОПМ как в пременопаузальном, так и в постменопаузальном возрасте операция была проведена лапароскопическим доступом, при этом в 43,5% случаев был выполнен органосохраняющий объем операции. Пациенткам со ЗОПМ в постменопаузальном возрасте в 80,7% была выполнена радикальная операция – тотальная гистерэктомия с придатками (Таблицы 11, 12).

Таблица 11 – Оперативный доступ у женщин с ДОПМ и ЗОПМ

Операция, доступ	ЗОПМ		ДОПМ		Статистическая значимость различий	
	Группа 1а	Группа 2а	Группа 1б	Группа 2б	P <sub>1а-1б</sub>	P <sub>2а-2б</sub>
	абс., %±ОШ% n=28	абс., %±ОШ% n=50	абс., %±ОШ% n=57	абс., %±ОШ% n=65		
Лапароскопия	0	1	32	22	<0,001	<0,001
	0	2,0±1,9	56,1±6,6	33,8±5,9		
Лапаротомия	28	49	25	43	<0,001	<0,001
	100	98,0±2,0	43,9±6,6	66,2±5,9		

Таблица 12 – Объем операции у пациенток с ДОПМ и ЗОПМ

Объем операции	ЗОПМ (1а+2а) абс.(%±ОШ%) n=78	ДОПМ(1б+2б) абс.(%± ОШ%) n=122	OR [ДИ 95%], p <sub>I-II</sub> *
Тотальная гистерэктомия с придатками	63 (80,7±4,4)	53 (43,4±4,5)	5,47[2,81;10,66] p<0,001*
Односторонняя аднексэктомия	7 (8,9±3,5)	29 (23,8±3,8)	0,37[0,16;0,85] P=0,016*



Продолжение Таблицы 12

Двухсторонняя аднексэктомия	0	16 (13,1±3,1)	P=0,001*
Энуклеация кисты	1 (1,28±1,3)	24 (19,7±3,6)	0,05[0,01;0,40] P<0,000*
Паллиативная операция	6 (7,7±2,8)	0	P=0,005*
Не оперирована	1 (1,28±1,3)	0	P=0,210*

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

Как видно из Таблиц 11 и 12, лапароскопическим доступом оперирована только 1 пациентка со ЗОПМ (диагноз: пограничная серозная опухоль яичника). Лапаротомия с односторонней аднексэктомией выполнена 7 пациенткам (8,9%) со ЗОПМ, из них у 6 пациенток другие внутренние половые органы были удалены ранее (по поводу доброкачественных заболеваний). У 1 женщины после морфологической верификации выявлена пограничная серозная опухоль, так как пациентка не выполнила репродуктивную функцию, было принято решение об органосохраняющем объёме операции. Паллиативная операция выполнена только больным с запущенными формами ЗОПМ - в 7,7 % случаев. Лишь у одной пациентки в связи с тяжёлой соматической патологией, степенью распространения злокачественного процесса операция проведена не была, но цитологическое исследование жидкости из заднего свода влагалища позволило выявить серозную аденокарциному, гистологический диагноз был подтвержден на секции.

После оперативного лечения и гистологического исследования удалённых органов была установлена окончательная нозологическая форма заболевания и стадия процесса (в случаях со ЗОПМ). Среди всех новообразований преобладали эпителиальные опухоли: ДОПМ -76%, ЗОПМ- 77%. Опухоли метастатического характера были выявлены в 14% случаев (Таблицы13,14).

Таблица 13 – Гистологические варианты ДОПМ у обследуемых женщин

Морфологические типы ДОПМ	Группа 1б+2б(ДОПМ) абс.,(%±ОШ%), n=122
Серозная доброкачественная опухоль	62 (50,8±4,5)
Муцинозная доброкачественная опухоль	14 (11,5±2,9)
Эндомиоидная доброкачественная опухоль	14 (11,5±2,9)
Опухоль Бреннера	1 (0,8±0,8)
Смешанная опухоль	2 (1,6±1,1)
Текома	2 (1,6±1,1)
Фиброма	9 (7,4±2,4)
Зрелая тератома	7 (5,7±2,1)
Параовариальная киста	3 (2,5±1,4)
Тубовариальные образования воспалительного характера	8 (6,6±2,2)

Таблица 14 – Гистологические варианты ЗОПМ у обследуемых женщин

Морфологические типы ЗОПМ	Группа 1а+2а(ЗОПМ) абс.,(%±ОШ%), n=78
Серозная злокачественная опухоль	49 (62,8±5,5)
Муцинозная злокачественная опухоль	6 (7,7±3,0)
Эндомиоидная карцинома	3 (3,8±2,2)
Светлоклеточная карцинома	2 (2,6±1,8)
Вторичные опухоли	11 (14,1±3,9)
Незрелая тератома	1 (1,3±1,3)
Гранулезоклеточная опухоль	5 (6,4±2,8)
Андробластома	1 (1,3±1,3)

В нашем исследовании в половине случаев ЗОПМ диагностированы на ранних стадиях онкологического процесса – 1 и 2 стадии (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределения ЗОПМ по стадиям процесса

Стадия ЗОПМ	абс.,(%±ОШ%) n=78
Стадия 1	32 (41,0±5,6)
Стадия 2	7 (9,0±3,2)
Стадия 3	22 (28,2±5,1)
Стадия 4	6 (7,7±3,0)
Вторичные опухоли	11 (14,1±3,9)

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены некоторые особенности клинико-анамнестических данных у пациенток исследуемых групп. У женщин с ДОПМ в анамнезе значимо чаще наблюдались ВЗОМТ и аденомиоз, чем у больных со ЗОПМ. Пациентки со ЗОПМ статистически чаще имели 3 и более аборта. При первичном обращении к врачу, больные с ДОПМ по сравнению с пациентками со ЗОПМ реже предъявляли жалобы на астению - в  $9,0 \pm 2,6$  % и  $19,2 \pm 2,2$  % случаев соответственно ( $p=0,036$ ), на диспепсию - в  $1,6 \pm 1,1$  % и в  $7,7 \pm 3,0$  % случаев ( $p=0,033$ ); на дизурию - в  $5,7 \pm 2,1$  % и в  $15,4 \pm 4,1$  % ( $p=0,023$ ). При этом доля пациенток со ЗОПМ, сочетающихся с заболеваниями органов дыхания была значимо выше, чем в группе с ДОПМ ( $p=0,043$ ).

По морфологической характеристике как в группе ДОПМ (76%), так и в группе ЗОПМ (77%) преобладали эпителиальные опухоли.

## **2.2. Эхографическая характеристика доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки**

Сравнивая результаты УЗИ пациенток группы 1 и 2, а также групп 1а+2а и 1б+2б статистически значимых различий относительно локализации новообразований не выявлено (Таблицы 16,17).

Таблица 16 – Локализация новообразований придатков матки у пациенток групп 1 и 2

Локализация образований	Группа 1 абс.(%±ОШ%) n=85	Группа 2 абс.(%±ОШ%) n=115	Статистическая значимость различий p <sub>I-II</sub>
Односторонние	67 (78,7±4,4)	88(76,5±4,0)	P=0,700
Двухсторонние	18 (21,1±4,4)	27(23,4±4,0)	P=0,700

Таблица 17 – Локализация новообразований придатков матки в группах ДОПМ и ЗОПМ

Локализация образований	Группа 1а+2а (ЗОПМ) Абс( %±ОШ%) n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс.*%±ОШ%) n=122	Статистическая значимость различий p <sub>I-II</sub>
Односторонние	56 (71,8±5,3)	99 (81,1±3,5)	p=0,122
Двухсторонние	22 (28,2±5,3)	23 (18,8±3,5)	p=0,122

Далее оценивались: максимальные линейные размеры опухолевых образований (Таблица 18). Доля пациенток, имеющих максимальный линейный размер опухоли 71 мм и более была значимо выше в группе со ЗОПМ, чем в группе с ДОПМ.

Таблица 18 – Размеры новообразований придатков матки в группе ДОПМ и ЗОПМ

Линейный размер	Группа 1а+2б (ЗОПМ) абс.(%±ОШ%)n=78	Группа 1б+2б (ДОПМ) абс.( %±ОШ%)n=122	Статистическая значимость различий p <sub>I-II</sub>
От 30 до 40 мм	12 (15,4±4,1)	28 (22,9±3,8)	p=0,192

Продолжение таблицы 18

От 41 мм до 70 мм	32 (29,4±5,2)	59 (48,3±4,5)	p=0,310
От 71 мм и более	34 (43,6±5,6)	35 (28,7±1,3)	P=0,031

Анализируя внутреннюю структуру новообразований придатков матки, а также количественные показатели внутриопухолевой гемодинамики, мы получили следующие результаты: перегородки с практически одинаковой частотой встречались как в ДОПМ (46%), так и в ЗОПМ (44,7%), но толщина перегородок имела статически значимые различия. Наличие солидного компонента в составе опухоли значимо чаще было характерно для ЗОПМ, при этом размеры солидного компонента статистически не отличались от таковых при ДОПМ. Папиллярные включения в опухоли были достоверно чаще характерны для ЗОПМ, кроме того имелись статически значимые различия в размерах этих включений. Максимальная скорость артериального и венозного кровотока была выше, а IRmin ниже у ЗОПМ (Таблица 19).

Таблица 19 – 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
Размеры солидного компонента (мм)	n=52; 68,4% 27,5 [15,0; 40,7]	n=34; 27,0% 23,0 [13,7;49,2]	0,707

Продолжение таблицы 19

Размеры папиллярных включений (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
Vv max (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
Дихотомическое деление сосудов > 1:2	n=17 21,8±4,6%	n=1 0,8±0,8%	<0,001

Смешанная эхогенность значительно чаще была характерна для злокачественных опухолей, а анэхогенная, однородная эхоструктура - для ДОПМ. Деление сосудов > 1:2 при ЦДК статистически значительно чаще встречалось у ЗОПМ.

В конце УЗИ все данные В-режима, цветового картирования и дуплексного сканирования оценивались в баллах согласно таблице 1.

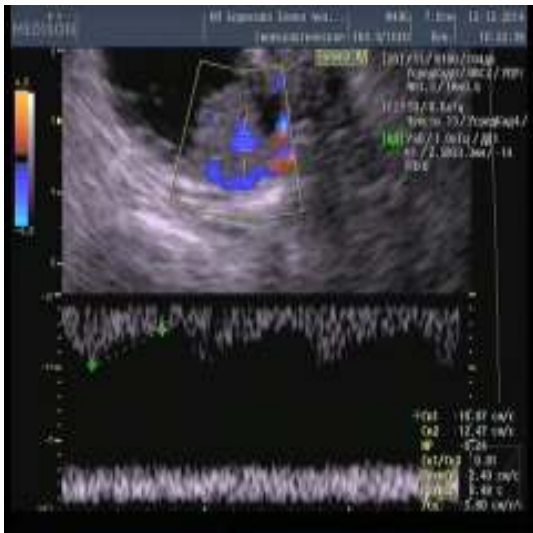
Клинические примеры эхограмм пациенток с высоким РМ (сумма баллов 8 и более) представлены на «Рисунках 10а,б,в, 11а,б,в, 12а,б».

С низкий РМ (при сумме  $\leq 7$  баллов) на «Рисунки 12,13,14,15,16а,б». Диагностические результаты изолированного использования УЗИ для дифференциации ДОПМ и ЗОПМ представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Диагностические результаты изолированного использования УЗИ

Результаты	Общая группа n=200	Группа 1 n=85	Группа 2 n=115
ИОР	117	56	61
ИПР	63	21	42
ЛОР	15	7	8
ЛПР	5	1	4

Медиана баллов у пациенток с ДОПМ составила 2,0[1,0;4,8] балла, для ЗОПМ - 8,0[8,0;10,0] баллов ( $p < 0,001$ )



10a



10б

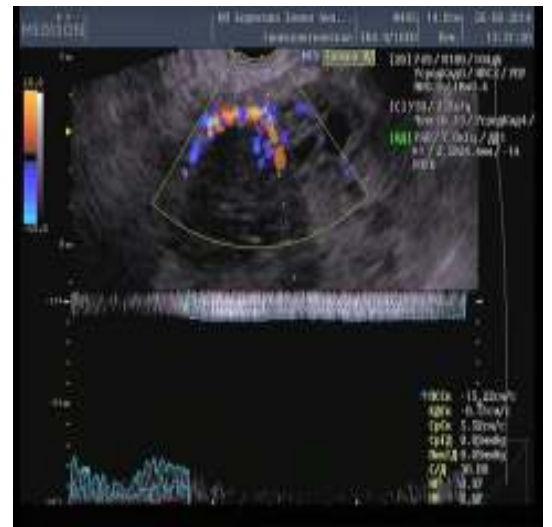


10 в

Рисунок 10 а,б,в – Клинический пример: больная А. 51 год, постменопауза 4 года. При УЗИ образованию присвоено 8 баллов. Высокий РМ: наличие кровотока в солидном компоненте с IR ниже 0,44 (а)- 4 балла. Солидный компонент(б)- 2 балла. Папиллярные включения (в)- 2 балла. После оперативного лечения: РЯ 2 стадия, гистотип- серозная аденокарцинома



11а



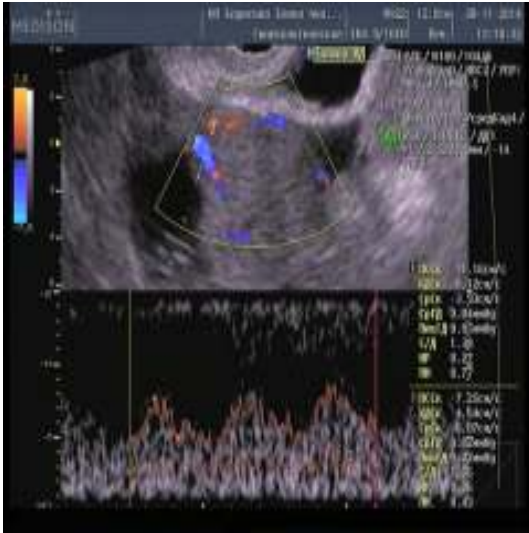
11б



11 в



Рисунок 11а,б,в– Клинический пример: больная М. 52 года. Постменопауза 5 лет. При УЗИ 9 баллов. Высокий РМ. Смешанная эхогенность (а) -2 балла.  $V_{max}$  (б)- 1 балл. Наличие локусов кровотока в солидном компоненте с высокой  $V_{max}$  и низким IR (в)-6 баллов. После оперативного лечения: РЯ 1 ст., гистотип-гранулезоклеточная злокачественная опухоль



12 а



12 б

Рисунок 12 а,б – Клинический пример: больная Т. 46 лет. При УЗИ данному образованию присвоено 10 баллов. Высокий РМ. Солидный компонент более 10 мм(а) -2 балла, в котором при ЦДК картируются локусы кровеносных сосудов(а)- 2 балла с низкорезистентным артериальным кровотоком(а) -2 балла. Перегородки толщиной более 3 мм (б)-2 балла. Папиллярные пристеночные включения(б,стрелка)-2 балла. После оперативного лечения: РЯ 3 ст., гистотип: серозная аденокарцинома



Рисунок 13 – Клинический пример: больная С. 34 года. При УЗИ данному образованию присвоено 3 балла. Низкий РМ. Папиллярные включения- 2 балла.

Перегородки толщиной менее 3 мм- 1 балл. После оперативного удаления опухоли, установлен диагноз: доброкачественная опухоль яичника, гистотип-серозная цистаденома



Рисунок 14 – Клинический пример: больная М. 41 год. При УЗИ образованию присвоено 4 балла. Низкий РМ. Перегородки толщиной менее 3 мм-

1балл, наличие кровотока в перегородках -1 балл, с высокоскоростным артериальным спектром - 2балла. После оперативного лечения установлен диагноз: доброкачественная опухоль яичника, гистотип: серозная гладкостенная киста



Рисунок 15– Клинический пример: больная Г. 39 лет. При УЗИ данному образованию присвоено 2 балла. Низкий РМ. Смешанная эхогенность образования. После оперативного лечения установлен диагноз: доброкачественное образование яичника. Гистотип: зрелая тератома



16а



16б

Рисунок 16а,б – Клинический пример: больная Б. 28 лет. При УЗИ данному образованию присвоено 2 балла. Низкий РМ. Солидный компонент более 10 мм(б) -2 балла. После оперативного лечения установлен диагноз: доброкачественное образование яичника. Гистотип: эндометриоидная киста

Показатели диагностической информативности результатов УЗИ представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Диагностическая информативность результатов изолированного УЗИ

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
УЗИ все обследуемые (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 нашей 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 – невысокую Se- 74% , PNV-89% (в пременопаузе) и Se- 84%, PNV-88% у пациенток в постменопаузе.

Далее нами были проанализированы ЛОР и ЛПР УЗИ в зависимости от гистологической структуры опухолей (Таблица 22).

Таблица 22 – Ложные результаты ультразвукового исследования и гистотип ОПМ

Гистология ОПМ, n=200	ЛОР при УЗИ абс.(%±ОШ%),n=1 5	ЛПР при УЗИ абс.( %±ОШ%), n=5
Зрелая тератома,n=7	0 (0,0±0)	1 (14,3 ±13,2)
Муцинозная доброкачественная опухоль, n=14	0 (0,0±0)	1 (7,1±6,9)
Серозная доброкачественная опухоль, n=63	1 (1,6 ± 1,6)	1 (1,6 ±1,6)
Эндометриоидная доброкачественная опухоль,n=14	0 (0,0 ±0)	1 (7,1 ±6,9)
Смешанная доброкачественная опухоль, n=2	0 (0,0 ±0)	1 (50,0 ±35,3)
Эндометриоидная карцинома,n=3	1 (33,3 ±27,2)	0 (0,0 ±0)
Серозная злокачественная опухоль,n=48	6 (12,5 ±4,8)	0 (0,0 ±0)
Муцинозная злокачественная опухоль,n=6	1 (16,7 ±15,2)	0 (0,0 ±0)
Гранулезоклеточная опухоль,n=5	1 (20,0 ±17,9)	0 (0,0 ±0)
Вторичные опухоли,n=11	5 (45,5 ±15,0)	0 (0,0 ±0)

В половине из всех случаев ЛОР, при УЗИ это были вторичные (метастатические) опухоли при раке эндометрия и раке молочной железы и в трети случаев—эндометриоидная карцинома (Рисунки 17а,б и 18).

ЛПР в нашем исследовании было не много: по 1 случаю серозная доброкачественная опухоль (Рисунок 19а,б), эндометриоидная доброкачественная опухоль (Рисунок 20 а,б), смешанная доброкачественная опухоль (Рисунок 21

а,б,в), герминогенная опухоль (Рисунок 22 а,б) и муцинозная доброкачественная опухоль (Рисунок 23 а,б,в).



17 а



17 б

Рисунок 17а,б – Клинический пример: больная К. 56 л. Постменопауза 8 лет. ЛОР по УЗИ - 4 балла. Низкий РМ. Смешанная эхогенность образования (а) -2 балла. Солидный компонент (б)- 2 балла. Кровоток в образовании не зарегистрирован.

После оперативного удаления опухоли выставлен диагноз: метастатическое поражение яичника при раке эндометрия



Рисунок 18 – Клинический пример: больная Т. 46лет. ЛОР по УЗИ - 0 баллов. Низкий РМ. Образование однородное, без каких-либо внутренних включений, при ЦДК кровотоков в образовании не зарегистрирован. После оперативного лечения выставлен диагноз: метастаз в яичник при раке эндометрия



19 а



19 б

Рисунок 19 а,б – Клинический пример: больная С. 48 лет. ЛПР при УЗИ 8 баллов. Высокий РМ. Солидный компонент более 10 мм (а) -2 балла. Перегородки толщиной более 3 мм (б) -2 балла. При ЦДК определялся низкорезистентный высокоскоростной артериальный кровотоки -4 балла. После оперативного лечения выставлен диагноз: доброкачественная опухоль яичника, гистотип: серозная цистаденома с участками аденофибромы



20 а



20 б

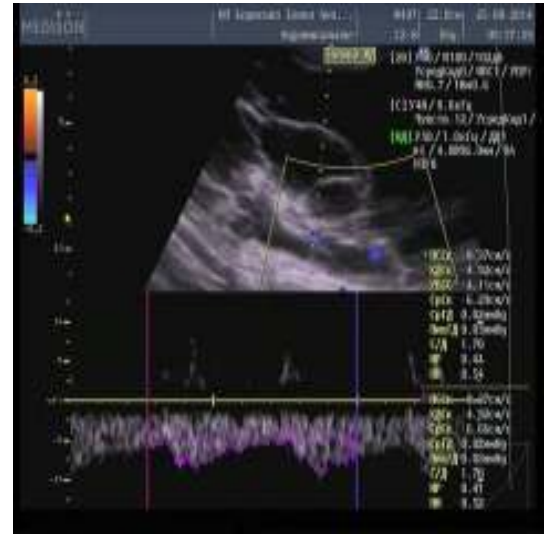
Рисунок 20 а,б – Клинический пример: больная В. 61 год. Постменопауза 10 лет. ЛПР, при УЗИ присвоено 8 баллов. Высокий РМ. Перегородки толщиной более 3 мм (а) – 2 балла. Солидный компонент более 10 баллов (б)- 2 балла. В солидном компоненте образования зарегистрирован артериальный кровоток с  $V_{max}$  более 18см/сек- 2 балла и  $IR_{min} < 0,44$ -2 балла. После оперативного лечения выставлен диагноз: доброкачественная опухоль яичника, гистотип: эндометриоидная киста с перекрутом на 720%

Данный ложноположительный случай представлял из себя клинимоρφологический прецедент, давно известный нам как причина диагностических ошибок при диагностике ЗОПМ - эндометриоидная киста с перекрутом. Сопровождающие это состояние воспалительно-некротические изменения представляют собой очень сложное для интерпретации ультразвуковое изображение





21 а



21б



21в

Рисунок 21 а,б,в – Клинический пример: больная Щ, 47 лет. ЛПР при УЗИ образованию присвоено 9 баллов. Высокий РМ. Перегородки толщиной более 3 мм(а)-2 балла. Папиллярные включения размером более 3 мм (в)-2 балла. В перегородках и папиллярных включениях зарегистрирован кровоток с венозным и артериальным спектром, с низким IR(б)- 5 баллов. После оперативного лечения диагностирована смешанная доброкачественная опухоль. Гистотип: муцинозная цистаденома с элементами опухоли Бреннера



22 а

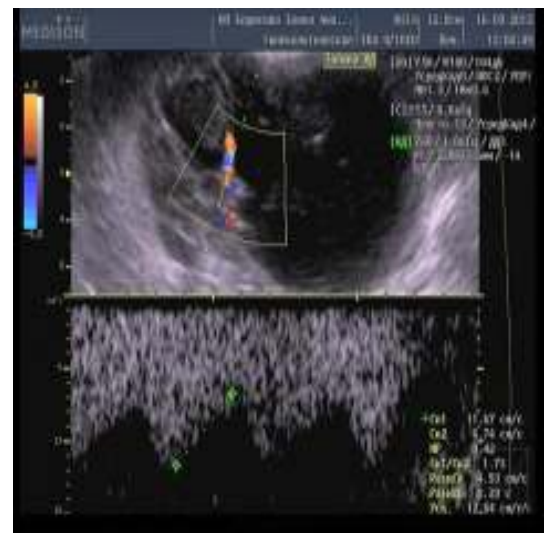


22б

Рисунок 22а,б – Клинический пример: больная О. 34 года, ЛПР. Образованию при УЗИ присвоено 11 баллов. Высокий РМ. Смешанная эхогенность (а,б)- 2 балла, перегородки толщиной более 3 мм(а)- 2 балла, солидный компонент более 10 мм(б)- 2 балла, наличие кровотока во всех солидных структурах - 3 балла с низкорезистентным кровотоком - 2 балла. После оперативного удаления диагностирована доброкачественная опухоль яичника, гистотип: зрелая тератома



23 а



23 б



23 в

Рисунок 23а,б,в – Клинический пример: больная Ч. 32года. ЛПР при УЗИ-10 баллов. Высокий РМ. Перегородки толщиной более 3 мм (а, тонкая стрелка)- 2 балла, солидный компонент (а, толстая стрелка) - 2 балла. Наличие кровотока во всех структурах с низким IR (б)-4 балла. Смешанная эхогенность (в)-2 балла.

Гистотип: муцинозная цистаденома

При проведении обзорного УЗИ обязательно оценивалось наличие свободной жидкости в полости малого таза. Статистически значимых различий между пациентками групп 1(пременопаузальный возраст) и 2 (постменопаузальный возраст) не выявлено (Таблица 23).

Таблица 23 – Наличие свободной жидкости в полости малого таза у пациенток группы 1 и 2

Группы	Группа 1	Группа 2	p-II
	абс., %±ОШ% (n= 85)	абс., %±ОШ%(n=115)	
ЗОПМ	13 (46,4±5,4)	27(54,0±4,6)	p=0,407*
ДОПМ	1 (1,8±1,4)	7 (10,8±2,9)	p=0,407*

\*p- статистическая значимость различий рассчитана с помощью точного критерия Фишера

Но при сравнении пациенток с ДОПМ и со ЗОПМ выявлено, что в группах 1а и 2а (т.е. имеющие ЗОПМ) в  $51,3 \pm 5,7\%$  случаев была свободная жидкость в полости малого таза, а в группе ДОПМ свободная жидкость визуализировалась лишь в  $6,6 \pm 2,2\%$  случаев ( $p < 0,001$ ).

Нами были проанализированы все случаи наличия свободной жидкости в полости малого таза у обследуемых женщин, их в нашем исследовании было 48 человек, при этом анализу подверглись и ЛОР и ЛПР УЗИ. Выявлено, что УЗИ было ложноотрицательным в  $10,4\%$  случаев у пациенток, имеющих свободную жидкость в полости малого таза и в  $6,6\%$  случаев - у пациенток не имеющих свободную жидкость,  $p = 0,572$ . ЛПР получены при УЗИ в  $3,3\%$  у пациенток без свободной жидкости. Но таковых случаев не было у пациенток с наличием жидкости в малом тазу,  $p = 0,340$ . Таким образом, наличие свободной жидкости в полости малого таза не влияло на ложные результаты УЗИ.

Таким образом, при УЗИ малого таза выявлено, что локализация новообразований (одно- или двухсторонние) не имела статистических различий у пациенток исследуемых групп. Доля женщин, имеющих максимальный линейный размер опухоли более 71 мм, была значимо выше среди больных со ЗОПМ, чем с ДОПМ ( $p = 0,031$ ). При анализе внутренней структуры новообразований придатков матки выявлено, что: перегородки с практически одинаковой частотой встречались как в ДОПМ ( $46\%$ ), так и в ЗОПМ ( $44,7\%$ ), но толщина перегородок имела статически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Наличие солидного компонента в структуре новообразования значимо чаще было характерно для ЗОПМ, при этом размеры солидного компонента статистически не отличались от ДОПМ ( $p = 0,707$ ). Папиллярные включения в составе опухоли были достоверно чаще характерны для ЗОПМ и имелись статически значимые различия в размерах этих включений ( $p < 0,007$ ). Максимальная скорость артериального и венозного кровотока была достоверно выше у ЗОПМ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,002$  соответственно); а IR min был значимо ниже у ЗОПМ ( $p = 0,002$ ). Смешанная эхогенность в  $22,2 \pm 3,8\%$  случаев была характерна для ДОПМ и в  $67,1 \pm 5,3\%$  случаев для ЗОПМ ( $p < 0,001$ ). Анэхогенная, однородная эхоструктура образований в нашем исследовании была

характерна для ДОПМ ( $p < 0,001$ ). Деление сосудов  $> 1:2$  при ЦДК встречалось значительно чаще у ЗОПМ ( $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании новообразования, имеющие типичную ультразвуковую картину эндометриоидной кисты, тератомы, РЯ в поздней стадии не имели ЛОР или ЛПР при УЗИ. В половине случаев ЛОР при изолированном использовании УЗИ после гистологического исследования опухоли имели метастатический характер. У пациенток групп 1а и 2а (т.е. имеющих ЗОПМ) более чем в половине случаев при УЗИ визуализировалась свободная жидкость в полости малого таза. При этом, в группе женщин с ДОПМ свободная жидкость в полости малого таза визуализировалась лишь в  $6,6 \pm 2,2\%$  случаев ( $p < 0,001$ ).

Таким образом ультразвуковой метод исследования у пациенток всех групп имел чувствительность 81%, специфичность - 96%, точность - 90%, прогностичность положительного результата составила 93%, прогностичность отрицательного результата - 89%.

### **2.3. Онкомаркёры СА125, НЕ4 и ROMA в группах пациенток с новообразованиями в придатках матки**

Нами проанализированы показатели результатов ОМ СА125 у 200 пациенток, показатели его диагностической информативности представлены в Таблицах 24,25.

Таблица 24 – Диагностические результаты изолированного использования ОМ СА125 у обследуемых женщин

Результаты	Общая группа n = 200	Группа 1 n = 85	Группа 2 n = 115
ИОР	89	36	53

Продолжение таблицы 24

ИПР	52	14	38
ЛОР	26	14	12
ЛПР	33	21	12

Таблица 25 – Диагностическая информативность изолированного использования СА125 у обследуемых женщин

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
СА125, 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)
СА125, 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)

В трети случаев (29,5 %) результаты СА125 были ложными (ЛОР или ЛПР). В этой связи точность диагностики при использовании этого ОМ низка, особенно у пациенток пременопаузального возраста (69%). Наличие ЛОР и ЛПР при изолированном использовании ОМ СА125 при опухолях различного гистологического строения представлено в Таблице 26

Таблица 26 – ЛОР и ЛПР ОМ СА125 в зависимости от гистотипа опухоли

Гистология ОПМ, n=200	ЛОР абс. (%±ОШ%), n=26	ЛПР абс. (%±ОШ%), n=33
Зрелая тератома, n=7	0	1 (14,3±13,2)
Муцинозная доброкачественная опухоль, n=14	0	2 (14,3±9,4)

Продолжение таблицы 26

Эндомиоидная доброкачественная опухоль, n=14	0	12 (85,7±9,4)
Смешанная доброкачественная опухоль, n=2	0	1 (50,0±35,4)
Фиброма, n=9	0	3 (33,3±15,7)
Текома, n=2	0	1 (50,0±35,4)
Тубовариальные образования воспалительного характера, n=8	0	5 (62,5±17,1)
Параовариальные опухоли, n=3	0	1 (33,3±27,2)
Серозная доброкачественная опухоль, n=62	0	7 (11,3±4,0)
Эндомиоидная карцинома, n=3	2 (66,7±27,2)	0
Светлоклеточная карцинома, n=2	1 (50,0±35,4)	0
Серозная злокачественная опухоль, n=49	10 (20,4±5,8)	0
Муцинозная злокачественная опухоль, n=6	3 (50,0±20,4)	0
Незрелая тератома, n=1	1 (100,0)	0
Андробластома, n=1	1 (100,0)	0
Гранулезоклеточная опухоль, n=5	5 (100,0)	0
Вторичная опухоль, n=11	3 (27,3±13,4)	0

Следует отметить, что в 86% случаев показатели СА125 были ЛПР при эндомиоидных кистах и ЛОР в 67% при эндомиоидном раке. ЛПР ОМ СА125 были в 62% случаев при образованиях воспалительного характера и ЛОР в 100% случаев с ЗОПМ неэпителиального гистогенеза.

Наличие свободной жидкости в полости малого таза у пациенток исследуемых групп не влияло на ложные результаты показателей ОМ СА125 (Таблицы 27,28).

Таблица 27 – Доля ложноотрицательных результатов ОМ СА125 у пациенток с наличием асцита и без него

Результаты	Пациентки с асцитом абс., %±ОШ% n=48	Пациентки без асцита абс., %±ОШ% n=152	Статистическая значимость различий, p <sub>I-II</sub>
ЛОР	7 (14,6±5,1)	19 (12,5±2,7)	0,898
ЛПР, ИПР, ИОР	41(85,4±5,1)	133(87,5±2,7)	0,898

Таблица 28 – Доля ложноположительных результатов ОМ СА125 у пациенток с наличием асцита и без него

Результаты	Пациенты с асцитом абс.(%±ОШ%)n=48	Пациенты без асцита абс.(%±ОШ%)n=152	p <sub>I-II</sub>
ЛПР	5 (10,4±4,4)	28 (18,4±3,1)	0,280*
ЛОР, ИПР, ИОР	43 (89,6±4,4)	124 (81,6±3,1)	0,280*

\*p- статистическая значимость различий рассчитана с помощью точного критерия Фишера

Результаты диагностической информативности ОМ НЕ4 были проанализированы у 118 пациенток (Таблицы 29 и 30).

Таблица 29 – Диагностические результаты изолированного использования ОМ НЕ4 у обследуемых женщин

Результаты	Общая группа n = 118	Группа 1 n = 51	Группа 2 n = 67
ИОР	75	36	39



Продолжение таблицы 29

ИПР	26	11	15
ЛОР	17	4	13
ЛПР	0	0	0

Таблица 30 – Показатели диагностической информативности при изолированном использовании НЕ4

Метод	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
НЕ4, 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)
НЕ4, 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)

В данном исследовании случаев ЛПР при изолированном использовании ОМ НЕ4 в периферической крови не наблюдалось, соответственно Sp НЕ4, а также PPV для пациенток всех групп составила 100%, однако Se и PNV этого ОМ была низкой, особенно для женщин группы 2 и составила 54% и 75% соответственно.

Частота ложных результатов ОМ НЕ4 при ЗОПМ различного гистологического строения представлена в Таблице 31.

Таблица 31 – ЛОР при изолированном использовании показателей НЕ4 при ЗОПМ

Гистология ОПМ n=118	ЛОР абс., %±ОШ%, n = 15
Вторичная опухоль, n= 8	5 (62,5±17,1)
Серозная злокачественная опухоль, n= 29	9 (31,0±8,6)
Гранулезоклеточный рак, n=3	2 (66,7±27,2)
Муцинозная злокачественная опухоль, n= 2	1 (50,0±35,4)

В нашей работе 33 пациентки имели свободную жидкость в полости малого

таза при УЗИ. Мы проанализировали ЛОР при изолированном использовании ОМ НЕ4 у пациенток с асцитом и без него. Статистических различий между пациентками, имеющими асцит и не имеющие такового в группе ЛОР не выявлено. ЛПР в нашем исследовании не было (Таблица 32).

Таблица 32 – Наличие ЛОР при изолированном использовании НЕ4 у пациенток с асцитом и без асцита

Результаты	Пациентки с асцитом абс. (%±ОШ%)n=33	Пациентки без асцита абс. (%±ОШ%)n=85	Статистическая значимость различий, p <sub>I-II</sub>
ЛОР	7 (21,2±7,1)	10 (11,8±3,5)	0,308
ЛПР, ИПР, ИОР	26 (78,8±7,1)	75 (88,2±3,5)	0,308

Далее были проанализированы показатели ROMA у 118 пациенток (Таблицы 33,34).

Таблица 33 – Диагностические результаты изолированного использования ROMA у обследуемых женщин

Результаты	Общая группа n=118	Группа 1 n=51	Группа 2 n=67
ИОР	55	24	31
ИПР	37	15	22
ЛОР	6	0	6
ЛПР	20	12	8

Таблица 34 – 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)

В 1 группе обследуемых женщин ЛОР при изолированном использовании ROMA не отмечено, при этом показатели Se и PNV ROMA в данной группе больных были наивысшими - 100%, но при этом определялась низкая Sp-67% и низкая PPV -56%, Acc диагностики ROMA у женщин всех групп была невысокой - 77-79%.

Наличие ЛПР и ЛОР при изолированном расчёте ROMA у женщин с ОПМ различного гистологического строения представлено в Таблице 35.

Таблица 35 – Частота ЛОР и ЛПР при изолированном расчёте ROMA в зависимости от гистотипа опухолей

Гистология ОПМ n=118	ЛОР абс.(%±ОШ%), n=6	ЛПР абс.(%±ОШ%), n=20
Зрелая тератома, n=6	0	3 (50,0±20,4)
Муцинозная доброкачественная опухоль, n=8	0	1 (12,5±11,7)

Продолжение таблицы 35

Эндометриоидная доброкачественная опухоль, n=10	0	8 (80,0±12,6)
Серозная доброкачественная опухоль, n=36	0	4 (11,1±5,2)
Фиброма, n=5	0	1 (20,0±17,9)
Текома, n=2	0	1 (50,0±35,4)
Тубовариальные опухоли воспалительного характера, n=4	0	2 (50,0±25,0)
Гранулезоклеточная опухоль, n=3	2 (66,7±27,2)	0
Муцинозная злокачественная опухоль, n=2	1 (50,0±35,4)	0
Серозная злокачественная опухоль, n=29	2 (6,9±4,7)	0
Вторичная опухоль, n=8	1 (12,5±11,7)	0

Таким образом, при изучении показателей алгоритма ROMA, ЛПР этого исследования в 80% наблюдались при эндометриоидных кистах яичников, в отличие от показателей OM HE4. Ни у одной из обследованных нами женщин с эндометриоидными кистами HE4 не давал ЛПР.

Далее мы провели анализ показателей ROMA у пациенток с ОПМ всех возрастов, с наличием свободной жидкости в полости малого таза, влияние асцита на ложные показатели ROMA не отмечено (Таблицы36).

Таблица 36 – Частота ЛОР и ЛПР при расчёте ROMA у пациенток с наличием свободной жидкости и без неё

Показатели	Пациентки с асцитом абс., %±ОШ% n=33	Пациентки без асцита абс., %±ОШ% n=85	Статистическая значимость различий, p-п
ЛОР	2 (6,1±4,2)	4 (4,7±2,3)	0,672
ЛПР, ИПР, ИОР	31 (93,9±4,2)	81 (95,3±2,3)	0,672
ЛПР	4 (12,1±5,7)	16 (18,8±4,2)	0,585
ЛОР, ИПР, ИОР	29 (87,9±5,7)	69 (81,2±4,2)	0,585

Таким образом, наличие свободной жидкости в полости малого таза не влияло на ложные результаты показателей ROMA.

Далее мы проанализировали и сравнили показатели Se, Sp, Acc, PPV и PNV изолированных методов диагностики и сочетания ультразвукового метода и ROMA с целью дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ (Таблица 37).

Сочетание УЗИ (баллы) и отдельно каждого ОМ анализировать мы не стали, так как эти ОМ изолированно имели наиболее низкие показатели Se.

Таблица 37 – Показатели диагностической информативности изолированных методов диагностики ОПМ и их комбинации

Методы и комбинация методов	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
УЗИ (баллы), 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)

Продолжение таблицы 37

УЗИ (баллы), 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)
СА125, 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)
СА125, 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 (0,80–1,00)	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	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 (баллы) + 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 (баллы) + 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.

На основании этого мы создали алгоритм ранней дифференциальной диагностики опухолей придатков матки, используя комплекс «УЗИ (баллы)+ROMA» (Рисунок 24).

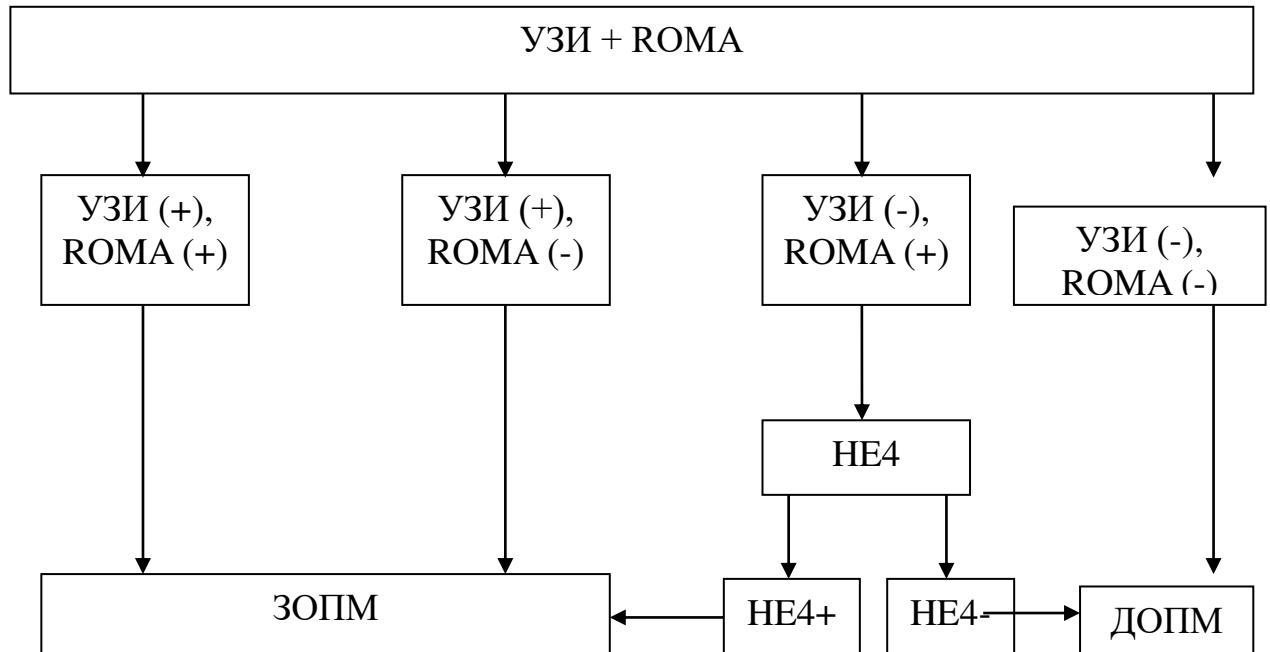


Рисунок 24 – Алгоритм дифференциальной диагностики опухолей придатков матки

1) При положительном результате УЗИ (8 и более баллов) и любом результате ROMA делается заключение о высоком риске малигнизации у пациенток с опухолями придатков матки.

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 риске малигнизации.

3) При отрицательном результате УЗИ и отрицательном результате ROMA-

делается заключение о низком риске малигнизации, т.е. о ДОПМ.

Диагностическая значимость алгоритма представлена в Таблице 38.

Таблица 38 – Показатели диагностической информативности алгоритма на основе комплекса «УЗИ +ROMA»

Метод (алгоритм)	Se	Sp	Acc	PPV	PNV
Алгоритм, 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)
Алгоритм, 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)
Алгоритм (для всех групп)	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 37 и 38 можно сказать, что Se алгоритма статистически значимо выше, чем СА125 (группа 1), HE4 (группа 2), а Sp алгоритма выше, чем СА125 (группа 1), ROMA (группа 1), УЗИ+ROMA (группа 1 и группа 2). Acc алгоритма выше, чем СА125 (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 чувствительности, специфичности, точности диагностики и показателей прогностической ценности методов диагностики и предложенного



алгоритма дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ, использовался ROC – анализ с расчётом площади под кривой (Таблица 39 и Рисунки 25,26,27).

Таблица 39 – Диагностическая ценность ОМ и методов диагностики

Методы и комбинация методов	Площадь	Стандартная ошибка	Уровень значимости отличия от площади 0,500	Уровень значимости отличий от площади полученной по результатам применения алгоритма
УЗИ (баллы), группа 1	0,89 (0,77–0,96)	0,055	<0,001	0,142
УЗИ (баллы), группа 2	0,90 (0,80–0,96)	0,039	<0,001	0,150
УЗИ (баллы)	0,90 (0,83–0,95)	0,030	<0,001	0,038
СА125, группа 1	0,68 (0,54–0,80)	0,074	0,015	0,002
СА125, группа 2	0,78 (0,66–0,87)	0,052	<0,001	0,190
СА125	0,74 (0,65–0,82)	0,042	<0,001	<0,001
HE4, группа 1	0,87 (0,74–0,95)	0,059	<0,001	0,119
HE4, группа 2	0,77 (0,65–0,86)	0,048	<0,001	0,002

Продолжение таблицы 39

HE4	0,80 (0,72–0,87)	0,038	<0,001	<0,001
ROMA, группа 1	0,83 (0,70–0,92)	0,040	<0,001	0,020
ROMA, группа 2	0,79 (0,67–0,88)	0,051	<0,001	0,020
ROMA	0,80 (0,71–0,87)	0,037	<0,001	<0,001
УЗИ (баллы) + ROMA, группа 1	0,83 (0,70–0,92)	0,040	<0,001	0,020
УЗИ (баллы) + ROMA, группа 2	0,84 (0,73–0,92)	0,041	<0,001	0,026
УЗИ (баллы) + ROMA	0,84 (0,76–0,90)	0,029	<0,001	<0,001
Алгоритм, группа 1	0,95 (0,85–0,99)	0,036	<0,001	–
Алгоритм, группа 2	0,93 (0,84–0,98)	0,030	<0,001	–
Алгоритм	0,94 (0,89–0,98)	0,021	<0,001	–

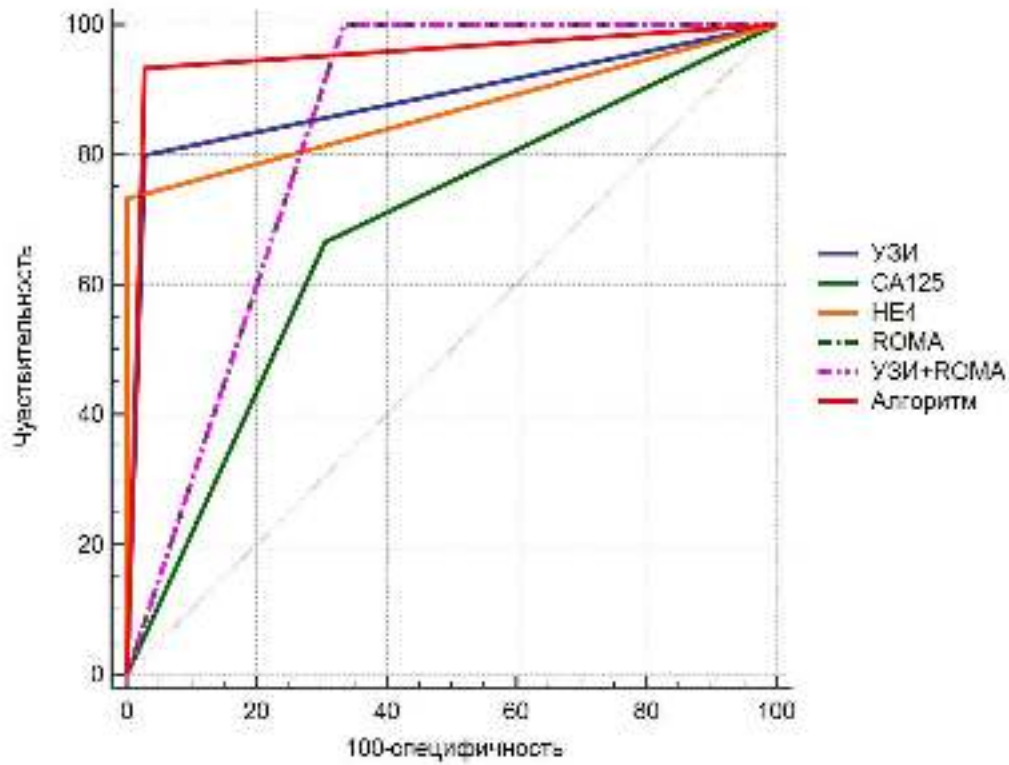


Рисунок 25 – ROC-кривые для группа 1

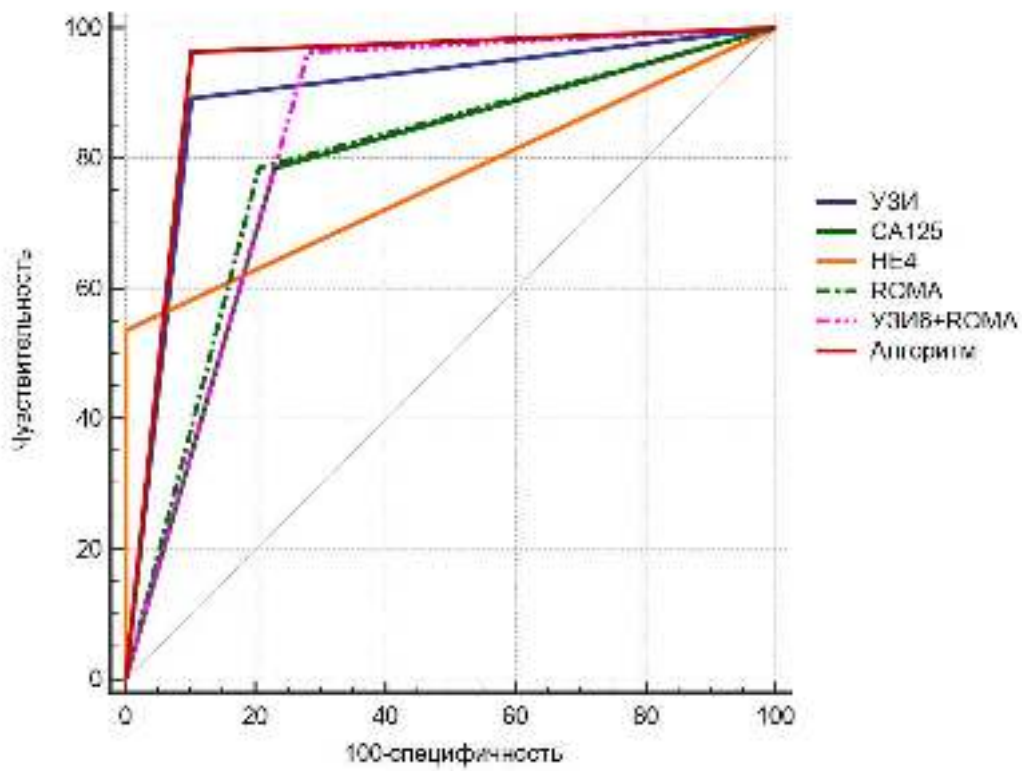


Рисунок 26 – ROC-кривые для группы 2

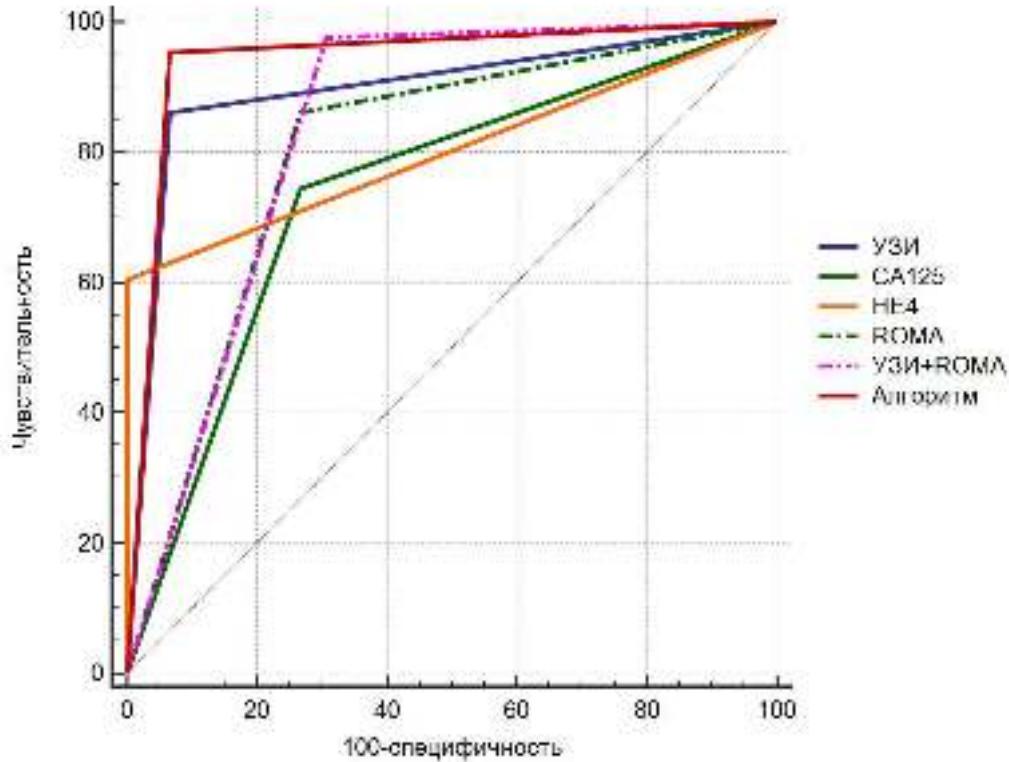


Рисунок 27 – ROC-кривые для групп 1 и 2

Как видно площадь под графиком ROC - кривой для предложенного алгоритма дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ у пациенток всех групп (1 и 2) составила 0,94, что превышает показатели у изолированных методов: ОМ и УЗИ, а также выше, чем у комплекса «УЗИ + ROMA» (уровень значимости отличий  $<0,001$ ). Это ещё раз подтверждает высокую эффективность алгоритма для дифференциальной диагностики ОПМ.

Предложенный алгоритм направлен на повышение точности дифференциальной диагностики между ДОПМ и ЗОПМ врачами гинекологами и онкогинекологами амбулаторного звена. Алгоритм позволит специалистам правильно маршрутизировать пациенток в соответствующее лечебные учреждения (гинекологический или онкологический стационары) для оказания оптимальной специализированной помощи.

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 СА125, HE4 и ROMA, нами был проведён корреляционный анализ между данными анамнеза, ОМ и результатами УЗИ в виде подсчитанных баллов вероятности малигнизации. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Результаты корреляционного анализа между данными анамнеза, онкомаркёрами, а также результатами УЗИ

Показатели	HE4	СА125	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
СА125	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 40, 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.

## **2.4. Использование нейросетей в целях дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки**

Для повышения качества дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ нами была построена математическая модель нейронной сети прямого распространения, позволяющая на основе данных о пациентке и результатах ее обследования прогнозировать наличие у нее ДОПМ или ЗОПМ. Построение математической модели нейронной сети и ее тестирование проводилось на основе данных о 79 пациентках с заранее установленными гистологически ДОПМ или ЗОПМ, которые были разделены на обучающую и тестовую выборку. В обучающую выборку вошли 56 женщин, из которых имели ДОПМ 31 (55,4%) пациентка и ЗОПМ – 25 (44,6%) больных. Тестовую выборку составили 23 женщины, из которых 14 (60,9%) пациенток с ДОПМ и 9 (39,1%) пациенток со ЗОПМ.

Построение модели проводилось путем проведения 37 итераций обучения. На первой итерации использовалось 46 параметров пациенток: возраст, рост и вес тела (ИМТ рассчитывался автоматически), число беременностей, родов, аборт, длительность постменопаузы.

Учитывали: факт приёма пациентками гормональных препаратов (в анамнезе и/или на момент обследования: с целью стимуляции овуляции, комбинированные ОК, 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, перенесённые операции на придатках в анамнезе, наличие бесплодия в анамнезе) и симптомы заболевания (наличие болей внизу живота, дизурии, нарушений менструального цикла, диспепсии, слабости, астении ), наличие или отсутствие асцита.

Также в качестве входных параметров математической модели нейронной сети использовались данные биохимического анализа крови (концентрация гемоглобина, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, числа лейкоцитов, СОЭ), данные УЗИ (количество баллов) и показатели ОМ (СА124, HE4, автоматически рассчитывался ROMA).

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

1. Возраст и длительность постменопаузы
2. ИМТ
3. Количество родов в анамнезе
4. Концентрация креатинина в крови
5. Концентрация глюкозы в крови
6. Число баллов при УЗИ
7. Концентрация онкомаркёра СА125
8. Концентрация онкомаркёра HE4
9. Результат по формуле ROMA

Наилучшие результаты работы нейронной сети были получены с использованием следующей топологии нейронной сети: входной слой составил 9 нейронов, скрытый слой – 2, а выходной слой – 2 нейрона; наиболее оптимальной функцией активации скрытых нейронов был выбран гиперболический тангенс:

$$f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}},$$

где  $f(x)$  – значение выходного сигнала нейрона,  $e$  – число Эйлера,  $x$  – значение параметра полученного после сумматора нейрона, а функцией активации выходного слоя – функция Soft max:

$$f(x) = \frac{e^x}{\sum_i e^{x_i}},$$

где  $f(x)$  – значение выходного сигнала нейрона,  $e$  – число Эйлера,  $x$  – значение параметра, полученного на выходном нейроне,  $i$  – номер выходного нейрона.

После обучения нейронной сети на обучающей выборке, данная математическая модель была протестирована на тестовой выборке, в которую включены пациентки, не входящие в обучающую выборку. Результаты работы построенной нейронной сети представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Результаты работы построенной математической модели нейронной сети

Выборка	Установленный диагноз	Прогнозируемый диагноз		Доля правильного прогноза
		ДОПМ	ЗОПМ	
Обучающая	ДОПМ	30	1	96,8%
	ЗОПМ	4	21	84,0%
Тестовая	ДОПМ	14	0	100,0%
	ЗОПМ	0	9	100,0%

Из данных, приведенных в Таблице 41 следует, что ошибка прогноза наличия у пациентки ДОПМ или ЗОПМ на обучающей выборке составила 8,9%, на тестовой выборке – 0%. Таким образом, общая ошибка прогноза наличия у пациентки ДОПМ или ЗОПМ составляет 6,3%.

В связи с тем, что использование на практике построенной математической модели нейронной сети не представляется возможным, на основе данной математической модели нами была разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015619866 от 15.09.2015 г.), которая позволяет оценить вероятность наличия у пациенток ДОПМ и ЗОПМ на основании параметров, которые являются важными по результатам обучения нейронной сети. Стартовое окно программы представлено на Рисунке 28.



Скриншот начального экрана программы «Risk Ovarian Cancer v.2.2». Интерфейс содержит следующие элементы:

- Имя: [пустое]
- Отчество: [пустое]
- Дата рождения: 11.04.2019
- Возраст: 40 лет
- Рост: 160 см
- Вес: 50 кг
- Менопауза: [галочка]
- Длительность менопаузы: 0 лет
- Число родов: 0
- Креатинин: [пустое] мкмоль/л
- Глюкоза: [пустое] ммоль/л
- Баллы УЗИ: [пустое] балл
- СА125: [пустое] Ед/мл
- HE4: [пустое] Пико/л
- Крупный дисплей: 00,00
- Кнопки: «Закреть», «Настройки», «Расчитать протокол», «Расчитать вероятность»

Рисунок 28 – Стартовое окно программы «Risk Ovarian Cancer v.2.2»

Стартовое окно позволяет вводить данные о пациентке, такие как фамилия, имя, отчество, дата рождения, ее возраст, рост, вес, нахождение в менопаузе и ее длительность, число родов в анамнезе, концентрация креатинина и глюкозы крови, число баллов при УЗИ, концентрация СА125 и HE4. Такие параметры как ИМТ и ROMA, которые необходимы для работы нейросетевой модели, рассчитываются автоматически.

Введение данных о пациентке может происходить непосредственно на приёме самим врачом или медицинской сестрой путем очного опроса пациентки. После ввода необходимых данных о больной и нажатия на кнопку «Расчитать вероятность» производится определение вероятности наличия у пациентки ЗОПМ (Рисунок 29).

Скриншот экрана программы «Risk Ovarian Cancer v.2.2» с введенными данными и результатом расчета:

- Имя: [пустое]
- Отчество: [пустое]
- Дата рождения: 11.01.1949
- Возраст: 58 лет
- Рост: 165 см
- Вес: 67 кг
- Менопауза: [галочка]
- Длительность менопаузы: 17 лет
- Число родов: 1
- Креатинин: 52 мкмоль/л
- Глюкоза: 4,8 ммоль/л
- Баллы УЗИ: 10 балл
- СА125: 23,9 Ед/мл
- HE4: 256 Пико/л
- Крупный дисплей: 84,99
- Текст: **Высокая вероятность**
- Кнопки: «Закреть», «Настройки», «Расчитать протокол», «Расчитать вероятность»

Рисунок 29 – 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 30).

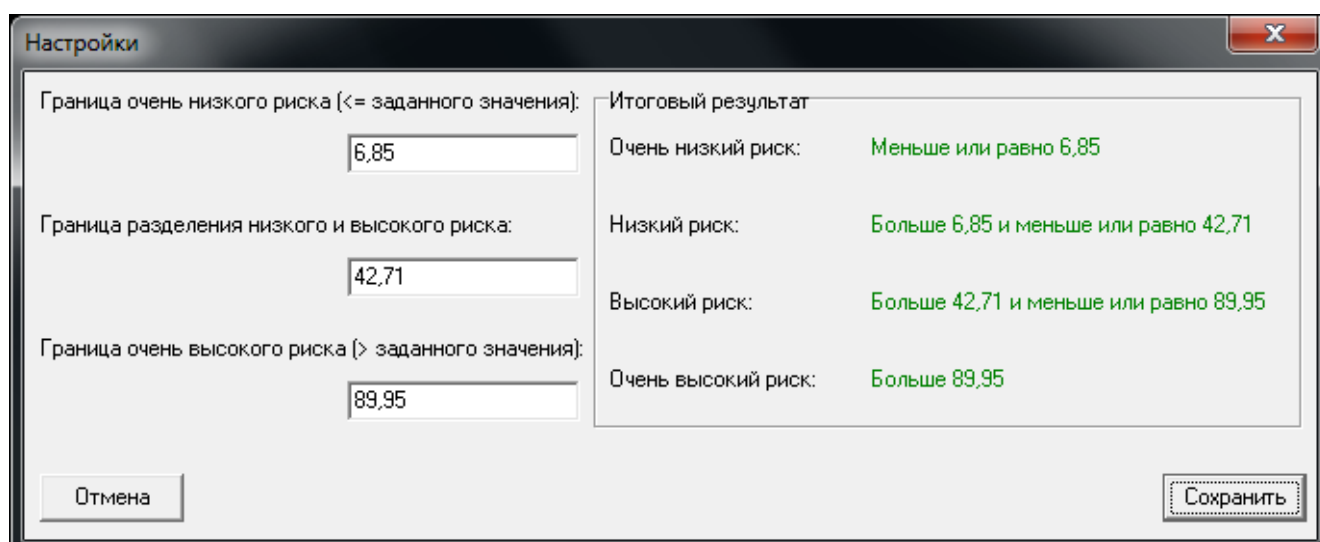


Рисунок 30 – Окно «Настройки»

В окне «Настройки» указываются три граничных значения вероятности наличия ЗОПМ, на основании которых весь диапазон вероятностей от 0 до 100 разбивается на 4 категории. Каждый пользователь программы может изменить данные граничные значения.

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 ( $Se - 0,94 [0,98; 0,80]$ ,  $Sp - 0,80 [0,89; 0,67]$ ,  $Acc 0,86 [0,81; 0,88]$ ). Группы пациенток и заранее известное наличие у них ЗОПМ и ДОПМ представлены в Таблице 42.

Таблица 42 – Группы пациенток и заранее известное наличие ДОПМ и ЗОПМ

Группа	Диапазон значений вероятности	Число пациенток с ЗОПМ	Число пациенток с ДОПМ
Очень низкая вероятность (n=15)	0,0-6,84	0	15 100,0%
Низкая вероятность (n=23)	6,85-42,71	2 8,7%	21 91,3%
Высокая вероятность (n=30)	42,72-88,95	21 70,0%	9 30,0%
Очень высокая вероятность (n=11)	88,96-100,0	11 100,0	0
Всего		34	45

Из данных Таблицы 42 свидетельствует, что из всех пациенток, отнесённых с использованием компьютерной системы «Risk Ovarian Cancer v.2.2» в группу очень низкой вероятности наличия ЗОПМ (15 женщин) все 15 (100,0%) имеют ДОПМ. Из всех пациенток, отнесённых в группу низкой вероятности наличия ЗОПМ (23 женщины) 21 (91,3%) имеют ДОПМ и лишь 2 женщины (8,7%) имеют ЗОПМ. Из всех пациенток, отнесённых в группу высокой вероятности наличия ЗОПМ (30 женщин) 21 (70,0%) имеют ЗОПМ и 9 женщин (30,0%) – ДОПМ. Из всех пациенток, отнесённых с в группу очень высокой вероятности наличия ЗОПМ (11 женщин) все 11 (100,0%) имеют ЗОПМ.

Таким образом, нами была разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2» для определения вероятности наличия у пациентки ЗОПМ.

Данная компьютерная система может быть использована в качестве системы помощи в принятии решения при дифференциальной диагностике ДОПМ и ЗОПМ

### ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из важных направлений в создании современной системы оказания помощи населению, является внедрение в медицинскую практику программ массового обследования, направленных на раннее и активное выявление злокачественных новообразований. ЗОПМ составляют четверть всех случаев гинекологического рака, однако эта патология является наиболее частой причиной смерти среди всех онкологических больных [2,4,57].

Накопленные знания о ФР развития ДОПМ и ЗОПМ до настоящего времени не привели к формированию единой и стройной концепции механизмов развития новообразований придатков матки. Нет чёткого разделения пациенток на группы с высоким и низким риском развития этих опухолей. Совершенствование методов лучевой диагностики также не решило проблему ранней дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ. Определение уровня ОМ в периферической крови сформировало точку зрения о бесперспективности использования их в скрининговых программах [61,91,102,112,113,117,121,129,130,184,185,187].

Все это и определило **основную цель данного исследования**: разработка и внедрение научно-обоснованного алгоритма эффективной дифференциальной диагностики опухолей придатков матки.

В настоящее исследование были включены 200 женщин с опухолевыми образованиями в проекции придатков матки, выявленными при УЗИ. Все пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу составили женщины в пременопаузальном возрасте, 2 группу - больные в постменопаузе. В каждой группе пациентки подразделялись на подгруппы: 1а - женщины пременопаузального возраста со ЗОПМ, 1б - пациентки пременопаузального

возраста с ДОПМ, 2а - больные в постменопаузе со ЗОПМ, 2б - пациентки в постменопаузальном возрасте с ДОПМ.

Для реализации первой задачи исследования («Изучить особенности анамнеза и клинической картины у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями придатков матки») был проведён анализ клинических и лабораторных данных у женщин всех групп.

В доступной научной литературе опубликованы единичные статьи, в которых изучен возраст женщин с ДОПМ [1,52,91,93,123, 171,200], при этом данные авторов противоречивы: средний возраст варьирует от 20 до 53 лет. В нашем исследовании медиана возраста пациенток с ДОПМ составила 52,0[43,0; 59,0] года.

В результате многочисленных исследований [2,4,32,91,112] выявлено, что риск ЗОПМ увеличивается с возрастом. В нашем исследовании медиана возраста пациенток со ЗОПМ составила 54,0[47,8; 62,3].

По данным некоторых авторов у женщин в пременопаузе, имеющих ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> вдвое повышается риск возникновения ЗОПМ по сравнению с женщинами с ИМТ 20 кг/м<sup>2</sup>[4,14,64]. Эти исследователи склоняются к теории гиперэстрогении у женщин с ожирением, что, по их мнению, повышает риск ЗОПМ. Противоположное мнение высказано А. Луканова и соавт. (2002): у женщин с высоким ИМТ чаще наблюдается ановуляция и соответственно риск иметь опухоль яичников снижается [111].

Для выявления нарушений массо–ростового соотношения нами был использован ИМТ Кетле. В нашей работе пациентки как с ДОПМ, так и со ЗОПМ имели избыточный вес/ожирение, 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 больных со ЗОПМ - 26,0 [23,2; 31,4],  $p=0,964$ .

В многочисленных исследованиях было отмечено, что беременность и грудное вскармливание снижают риск возникновения ЗОПМ, а большое число беременностей обладает значительным защитным действием [16,43,52,59,91,163].

При анализе особенностей репродуктивной и менструальной функций у обследуемых нами 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 аборт и общему числу беременностей в анамнезе между пациентками со ЗОПМ и ДОПМ имелись значимые различия. Так, больные с ДОПМ только в  $24,6\pm 3,9\%$  случаев в анамнезе имели 3 и более абортов, в отличие от пациенток со ЗОПМ - в  $43,6\pm 5,6\%$  случаев,  $p=0,005$ . Две беременности имели  $10,7\pm 2,8\%$  женщин с ДОПМ и  $21,8\pm 4,7\%$  пациенток со ЗОПМ,  $p=0,031$ .

Влияние воспалительного процесса в придатках матки на риск возникновения новообразований яичников отмечено многими авторами [22,72,73,74,93]. При этом предполагаемым механизмом воспаления яичника является теория повреждения его покровного эпителия при овуляции, что в свою очередь стимулирует перестройку тканей и повышает подверженность мутациям.

В нашем исследовании доля пациенток, имеющих ВЗОМТ в анамнезе, в группе с ДОПМ составила  $36,1\pm 4,4\%$ ; в группе ЗОПМ- $14,1\pm 3,9\%$ ,  $p=0,001$ .

В мировой научной литературе есть данные о взаимосвязи патогенетических механизмов ДОПМ, ЗОПМ и эндометриоза. Предполагается наличие общих ФР и путей распространения (чаще имплантационный) [27,28,98,169]. В нашем исследовании сочетание аденомиоза и ДОПМ было в  $31,1\pm 4,2\%$ , у женщин, имеющих ЗОПМ- в  $15,4\pm 4,1\%$ ,  $p=0,001$ .

Наличие операций на органах малого таза в анамнезе, по мнению некоторых авторов [72,73] является ФР возникновения как ретенционных, так и истинных опухолей придатков матки, возникающий при этом спаечный процесс вызывает нарушение трофики и микроциркуляции этих органов, что в свою очередь приводит к возникновению кист [72,73]. В нашем исследовании лишь  $8,2\pm 2,5\%$  женщин с ДОПМ и  $9,0\pm 3,2\%$  со ЗОПМ имели в анамнезе оперативные вмешательства на придатках матки, при этом достоверных различий не выявлено ( $p=0,847$ ).

По данным литературы, наиболее частой экстрагенитальной патологией у

пациенток со ЗОПМ были заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарного диабета и гипертонической болезни [43]. Ряд авторов отмечают высокую частоту перенесённых детских инфекций (паротит, корь, ветряная оспа) у женщин с ДОПМ, а также тонзиллит, который приходился на период менархе [73, 93].

В нашем исследовании более половины обследуемых пациенток обеих групп в анамнезе имели ту или иную экстрагенитальную патологию. Достоверно значимые различия выявлены относительно сочетания ОПМ и заболеваний органов дыхания. В частности, пациентки со ЗОПМ в 3 раза чаще имели заболевания органов дыхания (бронхит и пневмония), по сравнению с женщинами с ДОПМ ( $p=0,043$ ). Прочие экстрагенитальные заболевания с одинаковой частотой встречались у пациенток обследуемых групп.

По данным литературы патогномичные симптомы как при ДОПМ, так и при ЗОПМ отсутствуют. Зачастую жалобы пациенток перекрываются жалобами, характерными для других интеркуррентных заболеваний, поэтому ориентация на симптомы не может служить целям ранней диагностики [1,43,44,73].

В данной работе были проанализированы все жалобы, предъявляемые пациентками в момент обращения к врачу, либо ретроспективно ими оценённые. При этом статистически значимые различия между пациентками с ДОПМ и ЗОПМ, по частоте встречаемости, оказались жалобы на диспепсию (у пациенток ДОПМ  $1,6\pm 1,1\%$ , со ЗОПМ  $7,7\pm 3,0\%$ ,  $p=0,033$ ), дизурию (у больных с ДОПМ -  $5,7\pm 2,1\%$ , со ЗОПМ -  $15,4\pm 4,1\%$ ,  $p=0,023$ ) и наличие астенического синдрома (у пациенток с ДОПМ -  $9,0\pm 2,6\%$ , со ЗОПМ -  $19,2\pm 2,2\%$ ,  $p=0,036$ ). Остальные жалобы одинаково часто встречались как у женщин с ДОПМ, так и у больных со ЗОПМ, что совпадает с данными литературы [1,29,44,49,55,56,73,93].

После оперативного лечения была установлена окончательная нозологическая форма заболевания, в нашем исследовании преобладали эпителиальные опухоли: в группе ДОПМ - 76%, в группе со ЗОПМ - 77%, что не противоречит данным литературы [10,11,23,29,73,88,176].

Таким образом, полученные нами данные лишь отчасти согласуются с



мнением других исследователей. Вероятно, это связано с тем, что мы не анализировали факторы, влияющие на развитие ДОПМ или ЗОПМ, а проводили сравнительный анализ одних и тех же факторов у пациенток в группах с ДОПМ и ЗОПМ.

Проведенный нами анализ клинико-anamнестических данных показал, что пациентки группы со ЗОПМ, по сравнению с женщинами с ДОПМ были более старшего возраста, чаще имели 3 и более аборт в анамнезе. При первичном обращении женщины со ЗОПМ значимо чаще предъявляли жалобы на диспепсию, дизурию и астению. Кроме того, эти пациентки достоверно чаще имели заболевание органов дыхания. Однако среди женщин с ДОПМ достоверно чаще были диагностированы такие гинекологические заболевания как аденомиоз и ВЗОМТ, чем в группе со ЗОПМ. По гистологической структуре как среди ДОПМ, так и среди ЗОПМ преобладали опухоли эпителиального характера.

Помимо реализации второй задачи («Определить диагностическую ценность изолированного использования ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки в пре- и постменопаузе») мы также проанализировали размеры, локализацию новообразований в полости малого таза, их эхоструктуру, а также показатели внутриопухолевой гемодинамики, наличие или отсутствие свободной жидкости в позадиматочном пространстве.

Классификация и стадирование РЯ по системе TNM и FIGO не учитывает размер опухоли. Однако многими авторами отмечаются большие размеры (более 50 мм) эпителиальных ЗОПМ [9,10,11,12,22,49,93,112,126,171]. В тоже время в научной литературе опубликованы статьи, к которых и ДОПМ имеют размер от 50 до 150 мм [73,93,126,155,173].

В нашем исследовании пациентки со ЗОПМ имели максимальный линейный размер опухоли 71 мм и более ( $p=0,031$ ). В  $15,4 \pm 4,1\%$  ( $n=12$ ) случаев у пациенток со ЗОПМ размеры были от 30 до 39 мм, причём у трех больных (3,8%) это был РЯ 3 ст. Подобные случаи описаны и в научной литературе. Так S. Campbell (2012) сообщил об образованиях до 40 мм, которые при УЗИ имели низкий порог

злокачественности, т.е. были оценены при УЗИ как ДОПМ, но в 71% случаев оказались РЯ 3стадии. В нашем исследовании максимальный линейный размер опухоли менее 70 мм одинаково часто встречался у пациенток как со ЗОПМ, так и с ДОПМ, что совпадает с мнением некоторых авторов [10,11,49,126,155,173].

В проведенном нами исследовании статистически значимых различий по локализации новообразований (одно- или двухсторонние) среди женщин выделенных групп выявлено не было, что согласуется с некоторыми литературными данными [11,12,43,99,112,179].

При проведении обзорного УЗИ мы обязательно оценивали наличие или отсутствие свободной жидкости в полости малого таза. Наличие интраперитонеальной жидкости в сочетании с новообразованием, исходящим из придатков матки, может свидетельствовать о вероятной малигнизации опухоли и чаще о распространённости процесса, а также характеризует поражение париетальной и висцеральной брюшины [10,22,43,49,73,91,123]. В нашем исследовании у пациенток в группе 1а+2а (ЗОПМ) в 51,3±4,6% случаев была свободная жидкость в полости малого таза, тогда как в группе 1б+2б (ДОПМ) этот признак наблюдался лишь в 6,6±2,2%, ( $p=0,001$ ).

Однако, следует отметить вариант агрессивного течения ЗОПМ, когда при небольших размерах образования, а порой и в не увеличенном и не изменённом яичнике (с точки зрения ультразвукового метода) диагностируется РЯ поздней стадии, а единственным проявлением заболевания является только асцит [9,10,11,22,44,61]. В нашем исследовании такой случай был 1(1,28%).

Диагностическая точность каждого ультразвукового критерия оценена многими отечественными и зарубежными авторами [9,10,22,132,152]. Полученные нами данные об эхоструктуре образований и показателях внутриопухолевой гемодинамики отчасти согласуются с данными литературы. Большинство авторов считает, что неоднородная внутренняя структура образований (перегородки, солидные, папиллярные включения) более характерна для злокачественных новообразований [10, 11, 157, 201].

Проведенное нами исследование показало, что перегородки в образованиях

с практически одинаковой частотой встречались как в ДОПМ (46%), так и в ЗОПМ (44,7%), но толщина перегородок у доброкачественных новообразований была 2,5[2,0; 4,0] мм, а у злокачественных 4,0 [3,0; 6,0] мм,  $p < 0,001$ . Наличие солидного компонента и папиллярных включений было более характерно для ЗОПМ, но при этом размер солидного компонента у ДОПМ составил 23,0 [13,7;49,2] мм, у ЗОПМ - 27,5 [15,0; 40,7] мм,  $p = 0,707$ . Размер папиллярных включений имел достоверные статистические различия: у доброкачественных опухолей -7,5 [5,0;10,0] мм, у злокачественных -10,0 [8,0;14,0] мм,  $p = 0,007$ . Смешанная эхогенность в  $22,2 \pm 38\%$  случаев была характерна для ДОПМ и в  $67,1 \pm 53\%$  случаев - для ЗОПМ ( $p < 0,001$ ).

Согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов сложилось мнение, что важным в дифференциальной диагностике является обнаружение локусов кровеносных сосудов в папиллярных разрастаниях, перегородках, в солидном компоненте опухоли, в то время как количественные показатели не играют решающей роли [22,41,73,112,133,150,155,161].

В нашем исследовании кровоток в ДОПМ визуализировался в перегородках, папиллярных включениях и в солидном компоненте только в 21,4 - 26,2% случаев, у злокачественных новообразований - в 50% - 67,1% случаев. Деление сосудов более чем на 2 ветви, при ЦДК, встречалось в  $0,8 \pm 0,8\%$  случаев у ДОПМ, в  $21,1 \pm 6\%$  случаев у ЗОПМ ( $p = 0,001$ ). Полученные данные сопоставимы с мнением большинства авторов [10,22,41,73,112,133].

Пороговым значением  $V_{\max}$  для дифференциальной диагностики ОПМ М.Н. Буланов (2010) считает 18 см/сек,  $V_{\min}$  - 6 см/сек. В нашем исследовании максимальная скорость артериального кровотока в сосудах доброкачественных опухолей составила 7,9 [4,7; 11,6] см/сек, в сосудах злокачественных новообразований - 14,6 [7,8; 22,0] см/сек,  $p = 0,001$ . Скорость венозного кровотока составила 4,4 [3,5; 5,5] см/сек при ДОПМ и 6,5 [4,9; 7,8] см/сек при ЗОПМ,  $p = 0,002$ . Очевидно, что скорости артериального и венозного кровотока были более высокими в ЗОПМ.  $IR_{\min}$  была ниже у ЗОПМ: 0,37[0,32; 0,50],  $IR_{\min}$  у ДОПМ - 0,44 [0,37; 0,64],  $p = 0,002$ .

По мнению некоторых авторов, спорным вопросом остаётся эхокартина простой кисты (анэхогенное, однородной эхоструктуры образование) [11,12,112,155]. Данный тип образований в структуре ЗОПМ не встречается. Однако в работе L. Valentin и соавт. (2013) в 0,96% подобных случаев (простой кисты) из 1148 случаев пациенток с образованиями в малом тазу, после хирургического лечения диагностирован РЯ [179]. В нашем исследовании таких случаев было 2 (2,6%), при этом по гистологическому типу это была муцинозная цистаденокарцинома и метастатическая опухоль при раке эндометрия. Возможно, при УЗИ муцин визуализировался как анэхогенное содержимое, а мелкие (менее 3мм) папиллярные включения не удалось визуализировать во время исследования.

Способом повышения диагностической точности УЗИ в дифференциальной диагностике ДОПМ и ЗОПМ, по мнению зарубежных и отечественных авторов, является сочетание нескольких ультразвуковых критериев [10,114,152,201]. В нашей работе, мы также использовали комплексную шкалу балльной оценки. Сумма 8 баллов и более расценивалась как высокий РМ, 7 баллов и менее – низкий РМ.

В результате проведенного исследования были получены следующие показатели диагностической точности УЗИ (подсчёт баллов): для женщин всех исследуемых групп: Se -81%, Sp - 96%, Acc - 90%, PPV - 93%, PNV - 89%; для пациенток 1 группы аналогичные показатели составили 75%, 98%, 91%, 96%, 89% соответственно, для женщин 2 группы: 84%, 94%, 90%, 91%, 88%. Мы не получили таких высоких показателей, как у автора методики и ряда зарубежных исследователей (93 - 99,4% и 90 - 100%) [10,137,150,152,180,201], хотя показатели Sp и PPV были достаточно высокими. Возможно это связано с тем, что высокие показатели были получены благодаря СО врачей-экспертов (авторов методик), имеющих большой опыт работы в данной области. Кроме того, мы применяли данную методику не только для дифференциальной диагностики опухолей яичников, но и для новообразований придатков матки.

К сожалению, трудно представить, что в обозримом будущем все лечебные учреждения будут оснащены высокотехнологичным оборудованием и иметь в

своем штате сотрудника наивысшей квалификации в данной области (врача-эксперта ультразвуковой диагностики).

Исходя из выше сказанного с целью повышения точности дифференциальной диагностики ДОПМ и ЗОПМ мы «Изучили диагностическую ценность изолированного использования онкомаркёров СА125, HE4 и ROMA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки в пре- и постменопаузе» (третья задача исследования). Были проанализированы показатели чувствительности, специфичности, точности, прогностичности положительного и отрицательного результатов при изолированном использовании каждого ОМ: СА125, HE4 и ROMA.

Многочисленные данные литературы указывают на низкую диагностическую Асс ОМ СА125[9,61,34,47,68,70,76,103,117,121,139,162,185,186]. В нашем исследовании были проанализированы показатели Se, Sp, Асс, PPV, PNV СА125 для пациенток пременопаузального и постменопаузального возраста; диагностическая значимость ОМ СА125 у пациенток 1 группы (пременопауза) была также не высокой: Se - 50%, Sp - 63%, Асс - 59%, PPV - 40%, PNV - 72%, для группы 2: Se - 76%, Sp - 82%, Асс - 79%, PPV - 76%, PNV - 82%. Следует отметить, что в нашем исследовании в 86% случаев ЛПР показателей СА125 были при эндометриоидных образованиях придатков матки, в 67% случаев результаты СА125 были ложноотрицательными при эндометриоидной карциноме яичника и в 100 % показатели были ложноотрицательными при злокачественных опухолях неэпителиального характера, что так же совпадает с данными других авторов [5,7,20,26,31,33,35,39,56,75,113,117,121,139,171,185].

По мнению зарубежных авторов ОМ HE4 имеет более высокую Sp, чем СА125, однако основным недостатком HE4 является его недостаточная Se (10-20,7%) [138,139,146,186]. В нашем исследовании при изучении показателей изолированно использования ОМ HE4, ЛПР не получено. ЛОР отмечены в 14,4% случаев. Se, Sp, Асс, PPV, PNV в группе 1 составила: 73%, 100%, 92%, 100%, 90% соответственно, в группе 2 - 54%, 100%, 81%, 100%, 75% соответственно. Таким образом, полученные нами данные отчасти сопоставимы, а Se даже несколько

выше, чем у зарубежных авторов.

Ни в одном случае, как в нашем исследовании, так и по данным других авторов [102,130,138,184,187,188,171,200] уровень HE4 не повышается в случаях с генитальным эндометриозом. ЛОР были в 63% случаев метастатического поражения яичника. В 100% уровень HE 4 был повышен у пациенток с эндометриоидным и светлоклеточным раком, что не противоречит данным литературы [102,117,121,130,138,139,171,172,185,187,188,200].

R. Moore и соавт. (2008), используя показатели двух ОМ HE4 и CA125, высчитали алгоритм (ROMA), который позволяет стратифицировать пациенток на группы с высоким или низким риском развития РЯ в пре- и постменопаузальном периоде. Se этого алгоритма, по данным некоторых авторов, составила 87,5 - 88,7% при Sp 75 - 93,8% [102,129,130,184,187]. Главным преимуществом ROMA является его Se: согласно показателям алгоритма 90,1% пациенток со ЗОПМ были отнесены к группе риска, что на 7,2% выше, чем показал CA125, и на 10,8% выше, чем HE4 [138].

В нашем исследовании в группе 1(пременопаузальный возраст) Se и PNV ROMA составила 100%, что выше, чем у зарубежных авторов, при этом Sp была несколько ниже-67% (сопоставимой с аналогичным показателем CA125-67%), против 75 - 93,8% у зарубежных авторов и низкая PPV - 56%. В группе 2 (постменопаузальный возраст) в нашей работе показатели Se и Sp были невысокими: 79% и 80% соответственно, что оказалось чуть ниже, чем по данным других авторов [101,128,129,137,183,186]. Но при этом ROMA во 2 группе (в постменопаузе) повысил Se и PNV в сравнении с изолированным использованием HE4 (с 54% до 79% и с 75% до 84% соответственно), что согласуется с данными литературы [137]. А Sp была ниже, либо одинакова, в сравнении с изолированными методами (УЗИ и ОМ).

Среди ЛПР в 80% случаев это были эндометриоидные кисты, так как в этом случае были ЛПР показателей ОМ CA125 в отличие от изолированного использования ОМ HE4, при котором ни в одном случае не было ЛПР при данном гистологическом типе опухоли, что согласуется с данными литературы

[102,138,184,187].

Сравнительный анализ показателей диагностической ценности комплекса «УЗИ (баллы) +ROMA» и изолированного использования показателей ОМ СА125 и HE4 был направлен на решение 4 задачи нашего исследования («Изучить диагностическую ценность сочетанного использования ультразвукового исследования и онкомаркёров СА125, HE4 и ROMA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей придатков матки в пре - и постменопаузе»).

По данным авторов [137] ROMA улучшает Sp СА125 (в нашей работе таких результатов не получено) и снижает ее относительно HE4, что подтверждается нашим исследованием: Sp изолированного использования HE4 в группах 1 и 2 составила 100%, а ROMA-67% и 80% соответственно. Ультразвуковой метод с подсчётом баллов имел высокие показатели Sp и PPV, особенно в группе пациенток в пременопаузальном возрасте (98% и 96% соответственно), при этом показатели Se уступали по значимости только ROMA в группе 1 (75% против 100%), Se же в группе пациенток постменопаузального возраста была самой высокой среди изолированных методик (84%). Проанализировав сочетание «УЗИ (баллы)+ROMA», мы получили повышение Se в группе женщин в постменопаузальном возрасте с 79% - 84% до 96% и повышение PNV с 84% до 97%. В группе 1(пременопаузальный возраст) комплекс «УЗИ +ROMA» имел сопоставимые показатели Se и PNV с изолированным использованием ROMA (100%).

По мнению зарубежных авторов, субъективная оценка врачом ультразвуковой диагностики даёт наиболее высокие показатели диагностической точности [137,150,180,191,203]. 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)).

В медицинской диагностике оптимален метод исследования, который был бы априори как высокоспецифичен, так и высокочувствителен. Однако в

реальности это трудно достижимо, так как повышение чувствительности теста неизбежно будет сопровождаться потерей его специфичности и наоборот, повышение специфичности сопряжено со снижением его чувствительности.

Применение высокочувствительных методик важно на первом этапе дифференциальной диагностики, когда требуется сузить круг предполагаемых заболевших, но высокочувствительные методики дают много ложных «тревог». Снизить большое количество ЛПР мы предлагаем, используя отдельную оценку высокоспецифичным ОМ НЕ4 в группе, где имеется при УЗИ низкий риск РМ (т.е. 7 баллов и менее), а ROMA превышает референсные значения. Этим мы решаем пятую задачу: «Разработать алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований придатков матки в пре- и постменопаузе».

Некоторые зарубежные авторы анализировали и сравнивали УЗИ (чаще выполненное врачом-экспертом) в сочетании с ИРЗ, ROMA, отдельно с НЕ4. Авторы сходятся во мнении, что СО врачом-экспертом является наиболее точной диагностической методикой [137,150,180,191].

Предложенный нами алгоритм (Рисунок 24) имеет Se - 95%, Sp - 93%, Acc - 94%, PPV - 89% и PNV - 97%. При этом Se алгоритма статистически значимо выше, чем CA125 (группа 1), НЕ4 (группа 2), 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), НЕ4 (группа 2), ROMA (группа 1 и группа 2), УЗИ+ROMA (группа 1 и группа 2).

Площадь под графиком ROC-кривой для предложенного алгоритма у пациенток всех групп (1 и 2) составила 0,94, что превышает показатели у изолированных методов (ОМ и УЗИ), а также выше, чем у комплекса «УЗИ + ROMA» (уровень значимости отличий  $<0,001$ ). Это высокий результат, характеризующий эффективность предложенного алгоритма для дифференциальной диагностики доброкачественных и ЗОПМ.

Предложенный алгоритм не требует участия врача-эксперта, может использоваться врачами ультразвуковой диагностики разной квалификационной



категории, а интерпретация результатов возможна врачами других специальностей.

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 (все исследуемые показатели из историй болезней), в ходе обучения остались 9 параметров, имеющих наибольшее значение. Такими параметрами оказались: возраст и длительность постменопаузы, ИМТ, количество родов в анамнезе, концентрация креатинина и глюкозы крови, число баллов при УЗИ, концентрация СА125 и НЕ4 и 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 Se - 94%, Sp - 80% и Acc - 86%.

Данная система может быть установлена на рабочем компьютере врача гинеколога, онколога амбулаторного приёма, и, путем введения немногочисленных данных о пациентке, позволяет определить группы вероятности наличия ЗОПМ. Модель предлагает интерпретировать результаты, деля их на 4 категории: 1) «очень низкая вероятность», 2) «низкая вероятность», 3) «высокая вероятность» и 4) «очень высокая вероятность», причём суммарная точность диагностики в 1 и 4 группе составляет 100%. Такой дифференцированный подход в зависимости от показателя математической системы «Risk Ovarian Cancer v.2.2» позволит провести дифференциальную диагностику ДОПМ и ЗОПМ и своевременно направить пациентку в профильное учреждение, оказать квалифицированную помощь, избежав порой неоправданных органонуносящих 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  $36,1 \pm 4,4\%$  и  $14,1 \pm 3,9\%$  случаев соответственно ( $p=0,001$ ) и аденомиоз - в  $31,1 \pm 4,2\%$  и  $15,4 \pm 4,1\%$  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 аборт в анамнезе - в  $43,6 \pm 5,6\%$  и  $24,6 \pm 3,9\%$  соответственно ( $p=0,005$ ), сопутствующие заболевания органов дыхания -  $10,3 \pm 3,5\%$  и  $3,3 \pm 1,6\%$  соответственно ( $p=0,043$ ), жалобы на дизурию -  $15,4 \pm 4,1\%$  и  $5,7 \pm 2,1\%$  соответственно ( $p=0,023$ ); диспепсию -  $7,7 \pm 3,0\%$  и  $1,6 \pm 1,1\%$  ( $p=0,033$ ), астению -  $19,2 \pm 2,2\%$  и  $9,0 \pm 2,6\%$ , ( $p=0,036$ ).

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 СА125: в пременопаузе - 50%, 63%, 59%, 40%, 72%, в постменопаузе - 76%, 82%, 79%, 76%, 82%; для НЕ4: 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 СА125, высокую специфичность, но низкую чувствительность НЕ4. 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 СА125, НЕ4 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 СА125, НЕ4 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 клиничко-анамнестические данные (к группе высокого риска по возникновению злокачественных опухолей придатков матки отнести женщин в постменопаузе, в анамнезе у которых 3 и более аборт, 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.

3. 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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Acc - точность

ЮТА - международный анализ опухолей яичников

IR - индекс резистентности

CA125 - углеводный, муциновый антиген 125

HE4 - белок 4 придатка яичка, человеческий

OR - индекс отношения шансов

PI - пульсационный индекс

PPV - прогностичность положительного результата

PNV - прогностичность отрицательного результата

ROMA - алгоритм риска рака яичника

ROCA - анализ риска рака яичника

Se - чувствительность

Sp - специфичность

$V_{max}$  – максимальная скорость артериального кровотока

$V_{vmax}$  – максимальная скорость венозного кровотока

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ДОПМ - доброкачественные опухоли придатков матки

ДИ - доверительный интервал

ЗОПМ- злокачественные опухоли придатков матки

ИМ - индекс малигнизации

ИМТ - индекс массы тела

ИОР - истинноотрицательный результат

ИПР - истинноположительный результат  
ИРЗ - индекс риска злокачественности  
ЛГ - логистическая регрессия  
ЛОР - ложноотрицательный результат  
ЛПР - ложноположительный результат  
МГТ - менопаузальная гормонотерапия  
ОК - оральные контрацептивы  
ОМ - онкомаркёр  
ОПМ - опухоль придатков матки  
ПИ - прогностический индекс  
РМ - риск малигнизации  
РЯ - рак яичника  
СО - субъективная оценка  
СОЭ - скорость оседания эритроцитов  
СПКЯ - синдром поликистозных яичников  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФР - факторы риска  
ЦДК - цветное доплеровское картирование

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Л. М. Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников / Л. М. Абдуллаева // Лечащий врач. – 2009. – № 9. – С. 54–56.
2. Аксель, Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е. М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 4–13.
3. Антошечкина, М. А. Использование биомаркёров для ранней диагностики рака яичников / М. А. Антошечкина, Е. Б. Савинова // Кремлевская медицина. Клинич. вестн. – 2011. – № 4. – С. 91–93.
4. Ашрафян, Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. – М.:Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.
5. Баженова, Е. С. Исследование концентрации карбоангидридного маркера СА 125 на этапах диагностики и лечения рака яичников / Е. С. Баженова, Н. В. Фирстова // Известия Пензенского гос. пед. ун-та им. В.Г. Белинского. – 2007. – № 3 (7). – С.254–256.
6. Белок эпидидимиса HE4 как дополнительный серологический маркер для мониторинга больных раком яичников /Н. С. Сергеева, И. И. Алентов, Н. В. Маршутина [и др.] // Онкология. Журн. им. П.А Герцена. – 2014. – № 2. – С.14–20.
7. Белохвостов, А. С. Онкомаркеры: Молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы: пособие для врачей / А. С. Белохвостов, А. Г. Румянцев. – М.: Макс Пресс, 2002. – 84 с.
8. Борисова, Е. А. Современное состояние проблемы дифференциальной

диагностики опухолей яичников / Е. А. Борисова, А. И. Пашов, М. Н. Буланов // Сиб. мед. обозрение. – 2014. – Т. 90, № 6. – С. 14–19.

9. Буланов, М. Н. Злокачественные опухоли яичников (часть вторая) / М. Н. Буланов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 66–92.

10. Буланов, М. Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) / М. Н. Буланов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 55–78.

11. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в 2 ч. – М.: Видар, 2012. – Ч. 1. – 555 с.

12. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в 2 ч. – М.: Видар, 2012. – Ч. 2. – 449 с.

13. Взаимосвязь регуляторных Т-клеток с уровнем СА125 и объемом опухолевой массы у больных раком яичников / Е. Р. Черных, Е. В. Курганова, М. А. Тихонова [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – № 12. – С. 311–318.

14. Влияние патогенетического варианта постменопаузы на возникновение опухолей женской репродуктивной системы / Л. А. Ашфарян, И. Б. Антонова, Н. А. Бабаева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1-2. – С. 60–66.

15. Высоцкий, М. М. Новое в морфогенезе и эпидемиологии рака яичников / М. М. Высоцкий // Гинекология. – 2012. – № 2. – С. 39–44.

16. Высоцкий, М. М. Факторы риска развития спорадического рака яичников / М. М. Высоцкий, М. А. Дигаева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 46–50.

17. Галимова, З. Д. Скрининг и диагностика рака яичников (обзор литературы) / З. Д. Галимова, Н. С. М. Омаров // Вестн. Дагестанской гос. мед. акад. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 47–49.

18. Глазунов, М. Ф. Избранные труды / М. Ф. Глазунов; под ред. Н. А. Краевского. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1971. – 331 с.



19. Глазунов, М. Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза) / М. Ф. Глазунов. – М.: МЕДГИЗ, 1954. – 323 с.
20. Давыдов, А. И. Диагностическое и прогностическое значение определения сывороточных опухолевых маркеров в дифференциальной диагностике новообразований яичников / А. И. Давыдов, В. Э. Мехдиев // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 75–79.
21. Детектирование рака яичника по повышенным уровням BCL-2 в моче: пат. 2436098 Рос. Федерация: МПКG01N 33/53 / П. А. Крак; заявитель и патентообладатель ЮНИВЕРСИТИ ОФ САУТ ФЛОРИДА (US). – № 2008136193/15; заявл. 09.02.07; опубл. 10.12.11, Бюл. № 34.
22. Диагностика и лечение рака яичников: современные аспекты: практ. рук. / под ред. В. А. Горбуновой. – М.: Мед.информ. агентство, 2011. – 248 с.
23. Динамическое ультразвуковое обследование больных с функциональными кистами яичников / И. А. Озерская, М. А. Белоусов, М. И. Агеева [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2006. – № 1. – С. 48–58.
24. Дифференциальная диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных образований яичников у беременных с помощью логистических регрессионных моделей / А. А. Герасимова, С. Л. Швырев, К. И. Степанов [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 2. – С. 50–56.
25. Догра, В. Секреты ультразвуковой диагностики: ответы на вопросы, которые можно использовать на экзаменах и при постановке диагноза / В. Догра, Д. Дж. Рубенс; под общ.ред. А. В. Зубарева; пер. с англ. А. К. Смирнов, П. П. Тихонов. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 455 с.
26. Емельянцева, Н. Ф. Роль СА125 в диагностике рецидивов рака яичников / Н. Ф. Емельянцева // *Казанский мед.журн.* – 2007. – № 6. – С.637–638.
27. Жордания, К. И. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему / К. И. Жордания, С. В. Хохлова // *Онкогинекология.* – 2012. – № 1. – С. 51–58.
28. Жордания, К. И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? / К. И. Жордания // *Онкогинекология.* – 2012. – № 3. – С. 4–9.
29. Избранные лекции по клинической онкологии / В. И. Чиссов, С. Л.

- Дарьялова, Б. Я. Алексеев [и др.]; под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. – М.: Фонд "Паллиатив.медицина и реабилитация больных", 2000. – 735 с.
30. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных опухолей при раке яичников /Ю. Г. Паяниди, В. Ю. Сельчук, В. М. Шелепова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 69–72.
31. Камышников, В. С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов / В. С. Камышников. – 3-е изд. – М.:МЕД пресс-информ, 2012. – 120 с.
32. Клинико-anamнестический анализ факторов риска развития рака яичников в Новосибирской области / Н. А. Афанасьева, В. О. Пустыльняк, О. Б. Часовникова [и др.] // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. Сер.: Биология, Клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 167–171.
33. Клиническая значимость биологических маркёров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке / Н. В. Маршутина, М. П. Солохина, Н. И. Алентов [и др.] // Исслед. и практика в медицине. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 46–57.
34. Корнеева, И. А. Опухолевые маркеры СА125 и НЕ4 в диагностике, лечении и мониторинге рака яичников / И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева// Справочник врача общей практики. – 2011. – № 12. – С. 48–58.
35. Корнеева, И. А. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников / И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева // Рос.онкол. журн. – 2010. – № 2. – С. 54–56.
36. Кузнецова, Е. П. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника (научный обзор) / Е. П. Кузнецова, К. Г. Серебрянникова // Фундам. исслед. – 2010. – № 11. – С. 78–83.
37. Лихтенштейн, А. В. Раковые клетки: функциональная иерархия и взаимопревращения / А. В. Лихтенштейн, К. И. Жордания // Онкогинекология. – 2013. – № 3. – С. 15–19.
38. Люстик, А. В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии

- ранней диагностики рака яичников: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.12,14.01.13 / Люстик Анна Валерьевна. – М., 2012. – 23 с.
39. Мартынов, С. А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы) / С. А. Мартынов // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 63–67.
40. Мехдиев, В. Э. Клиническое значение трехмерной трансвагинальной эхографии в режиме цветного и энергетического доплера в дифференциальной диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников: дис. ...кан.мед.наук: 14.01.01 / Мехдиев Вусал Эльман. – М.,2011. – 109 с.
41. Мешкова, И. Е. Особенности ультразвуковой диагностики неэпителиальных опухолей яичников (НОЯ) /И. Е. Мешкова, А. В. Волкова, И. И. Семенов // Вопр. онкологии. – 2007. – Т. 53, № 3. – С. 345–351.
42. Москалец, А. И. Опухолевые маркеры в лабораторной диагностике / А. И. Москалец, О. В. Щербина // Лабораторная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 64–72.
43. Никогосян, С. О. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения / С. О. Никогосян, В. В. Кузнецов // Врач. – 2010. – № 11. – С. 2–8.
44. Никогосян, С. О. Современная диагностика рака яичников / С. О. Никогосян, В. В. Кузнецов // Рос.онколог. журн. – 2013. – № 5. – С. 52–55.
45. Озерская, И. А. Атлас гинекологической ультразвуковой нормы / И. А. Озерская – М.:Видар-М, 2010. – 225 с.
46. Онкология: пер. с англ. / под ред. Д. Касчиато. – М.: Практика, 2008. – 1039 с.
47. Опухолевые маркёры СА125, HE4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе / Н. В. Северская, И. В. Чеботарева, Н. И. Сыченкова [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2016. – Спец. вып. – С. 143.
48. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики /С. А. Прокопенко, С. А. Борисенко, В. С. Полторанина [и др.] // Гинекология. – 2011. – № 1. – С. 63–69.

49. Особенности ультразвуковой диагностики пограничных опухолей яичников / Э. С. Клименко, Т. С. Головки, О. А. Бакай [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – Т. 1, № 2 (36). – С. 116–129.
50. Панкратова, И. Б. Ультразвуковая оценка эффективности комбинированного лечения больных раком яичников: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Панкратова Инна Борисовна. – Обнинск, 2011. – 119 с.
51. Первый, В. С. Онкомаркеры: клиничко-диагностический справочник / В. С. Первый, В. Ф. Сухой. – Ростов н/Д.: Феникс, 2012. – 126 с.
52. Перспективы диагностики и профилактики опухолей яичников / П. Г. Прокопенко, В. С. Полторанина, О. Ю. Петренко [и др.] // Успехи соврем. естествознания. – 2011. – № 9. – С. 53–62.
53. Перспективы ранней диагностики рака эндометрия и рака яичников / Л. А. Озолия, Л. И. Патрушев, К. И. Жордания [и др.] // Рос.вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – № 1. – С. 32–35.
54. Поиск специфичных биомаркёров рака яичников с использованием МАЛДИ масс-спектрометрии / А. Сорокина, Р. Зиганшин, Г. Арапиди [и др.] // Врач. – 2012. – № 1. – С. 3–7.
55. Покуль, Л. В. Клиничко-иммунологическая оценка предикторов рецидива пограничных опухолей яичников у больных репродуктивного возраста / Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова, А. Н. Шехова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 81–86.
56. Покуль, Л. В. Прогностические критерии оценки уровня опухолево-ассоциированных маркеров СА 125 и СА 19,9 у больных репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников / Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова, В. А. Крутова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 58–62.
57. Проблемы ранней диагностики и скрининга рака яичников: реальность и перспективы / В. В. Старинский, Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина [и др.] // Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 56–62.
58. Прогностическая значимость клиничко-генетических признаков в

- диагностике предрасположенности к наследственному раку молочной железы и яичников у здоровых лиц в белорусской популяции / И. А. Курстак, С. А. Ляликов, О. Е. Кузнецов [и др.] // Журн. Гродненского гос. мед.ун-та. – 2013. – № 1. – С.34–36.
59. Прокопенко, П. Г. Опухоли яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики / П. Г. Прокопенко, А. А. Терентьев // Вопр. онкологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 143–150.
60. Протасова, А. Э. Новые возможности верификации злокачественных опухолей яичника / А. Э. Протасова, Р. В. Орлова, Г. А. Раскин // Гинекология. – 2011. – № 4. – С. 84–86.
61. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л. А. Ашфарян, И. Б. Антонова, С. В. Ивашина [и др.] // Практик. онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 71–75.
62. Риск развития рака яичников после использования препаратов для стимуляции овуляции / L. Briton, E. Emmet, K. Moghissi [и др.] // Проблемы репродукции. – 2004. – № 5. – Р. 6–14.
63. Роль опухолевых маркеров в диагностике рака яичников и рака молочной железы / Ю. Г. Паяниди, К. И. Жордания, В. М. Шелепова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 5. – С. 39–43.
64. Савоневич, Е. Л. Факторы риска развития рака яичников / Е. Л. Савоневич // Журн. Гродненского гос. мед.ун-та. – 2010. – № 3. – С. 74–76.
65. Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2012 год: Федеральное государственное статистическое наблюдение / М-во здравоохранения Красноярского края. – Красноярск:[Б. и.], 2012. – 9 с.
66. Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2013 год: Федеральное государственное статистическое наблюдение / М-во здравоохранения Красноярского края. – Красноярск:[Б. и.], 2013. – 9 с.
67. Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2014 год: Федеральное государственное статистическое наблюдение / М-во здравоохранения Красноярского края. – Красноярск:[Б. и.], 2014. – 9 с.

68. Сергеева, Н. С. Опухولةассоциированные маркеры в онкогинекологии. Фокус – рак яичников / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Research'nPractical Medicine Journal. – 2016. – Спец. вып. – С. 144.
69. Сергеева, Н. С. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных распространенным раком яичников / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, М. П. Солохина. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 21 с.
70. Сергеева, Н. С. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкогинекологии / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Практик. онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147–154.
71. Сергеева, Н. С. Опухولةассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Практик. онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 110–119.
72. Серебренникова, К. Г. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников / К. Г. Серебренникова, Е. П. Кузнецова // Саратовский науч.-мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 552–558.
73. Серов, В. Н. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В. Н. Серов, Л. И. Кудрявцева. – М.: Триада-Х, 1999. – 149 с.
74. Серов, В. Н. Новые технологии в профилактике материнской смертности / В. Н. Серов // Современ. мед. технологии. – 2009. – № 2. – С. 8–10.
75. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников / С. О. Никогосян, З. Г. Кадагидзе, В. М. Шелепова [и др.] // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 49–54.
76. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, М. П. Солохина [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – № 1. – С. 69–84.

77. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 236 с.
78. Способ диагностики злокачественного процесса в организме человека: пат. 2417056 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00, G01N 33/483 / В. В. Кешелава, Г. П. Снигирева, В. К. Сологуб; заявитель и патентообладатель В. В. Кешелава. – № 2009133368/15; заявл. 07.09.09; опубл. 27.04.11, Бюл. № 12.
79. Способ дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований внутренних женских половых органов: пат. 2323439 Рос. Федерация: МПК G01N 33/49 / А. А. Игнатьев, С. В. Насонов, Л. А. Боровкова [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО НижГМАРосздрава, ООО "Медицинская диагностика". – № 2006125704/15; заявл. 17.07.06; опубл. 27.04.08, Бюл. № 12.
80. Способ дифференциальной диагностики опухолеподобных образований и опухолей яичников у беременных: пат. 235118 Рос. Федерация: МПК А61В 8/00, 6А61В 8/00 / А. А. Герасимова, А. И. Гус, П. А. Клименко; заявитель и патентообладатель А. А. Герасимова, А. И. Гус, П. А. Клименко. – №2007120740/14; заявл. 05.06.07 \; опубл. 27.05.08, Бюл. № 15.
81. Способ дифференциальной диагностики риска развития опухолеподобных образований и опухолей яичников: пат.2360609 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00, А61В 5/00 / А. А. Соломатина, О. В. Шабрина, П. А. Клименко [и др.]; заявитель и патентообладатель А. А. Соломатина, О. В. Шабрина, П. А. Клименко [и др.]. – № 2008115150/14; заявл. 22.04.08; опубл. 10.07.08, Бюл. № 19.
82. Сравнительное исследование изменений уровней СА125 и НЕ4 в мониторинге больных раком яичников /Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, И. А. Корнеева [и др.] //Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. – 2012. – № 3. – С.35–39.
83. Стабильная клеточная линия аденокарциномы яичника человека SKOV-kat: пат. 2404244 Рос. Федерация: МПК С12N 5/071, С12N 5/10 / Д.В. Карпенко, О. А.

Стремовский, С. М. Деев; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. – № 2008133932/10; заявл. 20.08.08; опубл. 27.02.10, Бюл. № 6.

84. Стецюк, Е. Л. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака яичников: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01 / Стецюк Елена Львовна. – М., 2009. – 101 с.

85. Стецюк, Е. Л. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака яичников / Е. Л. Стецюк // Журн. рос.общества акушеров-гинекологов. – 2010. – № 2. – С. 45–48.

86. Сывороточные молекулярно-биологические маркёры у больных новообразованиями яичников / М. М. Высоцкий, М. А. Дигаева, М. А. Терешкина [и др.] // Вопр. биолог., мед.и фармацевт. химии. – 2010. – № 4. – С. 20–26.

87. Тебенихина Т. Национальная онкологическая программа: счет на спасенные жизни / Т. Тебенихина // Кто есть Кто в медицине. – 2012. – Т. 55, № 2. – С. 36–37.

88. Торчинов, А. М. Современные методы диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников / А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, А. К. Исаев // Сборник научных трудов к 60-летию ГКБ № 13 «Актуальные вопросы практической медицины». – М.: РГМУ, 2000. – С.253–263.

89. Ульрих, Е. А. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормонотерапии / Н. А. Ульрих, А. Ф. Урманчеева // Практ. онкология. – 2009. – Т. 10, № 2.– С. 76–83.

90. Ультразвуковая диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных / А. А. Герасимова, Н. А. Магнитская, К. И. Степанов [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 5. – С. 31–35.

91. Урманчеева, А. Ф. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение / А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева, Е. А. Ульрих. – СПб.: Н-Л, 2012. – 90 с.

92. Франк, Г.А. Новая классификация опухолей яичника / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю. Андреева // Архив патологии. – 2015. – № 4. – С. 40-50.

93. Хушвахтова, Э. Х. Доброкачественные опухоли и опухолевидные



- образования яичников у женщин репродуктивного возраста / Э. Х. Хушвахтова// Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2008. – № 4. – С.56–61.
94. Чекалова, М. А. Особенности ранней диагностики рецидивов рака яичников ультразвуковым методом / М. А. Чекалова, М. Е. Синицина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 40–47.
95. Чернобай, А. В. Рак яичников: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения / А. В. Чернобай // Вестн. проблем биологии и медицины. – 2013. – № 2. – С. 33–38.
96. Шкарбун, К. Д. Дополнительные возможности ультразвукового исследования при раке яичников / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун// Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 70–75.
97. Шматкова, В. В. Совершенствование методов ранней диагностики и прогноза рецидивов неэпителиальных опухолей яичников / В. В. Шматкова// Кубанский науч. мед.вестн. – 2008. – № 6. – С. 78–84.
98. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза / М. М. Сонова, Л. В. Адамян, К. И. Жордания [и др.]. // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 30–40.
99. Юхно, Е. А. Малигнизация эндометриоидных кист в аспекте магнитно-резонансного исследования: семиотика и диагностические ошибки / Е. А. Юхно, И. А. Трофименко, Г. Е. Труфанов // Гинекология. – 2013. – № 3-4. – С. 72–80.
100. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value / K. H. Lu, S. Skates, M. A. Hernandez [et al.] // Cancer. – 2013. – Vol. 119, № 19. – P. 3454–3461.
101. A combined blood based gene expression and plasma protein abundance signature for diagnosis of epithelial ovarian cancer – a study of the OVCAD consortium / D. Pils, D. Tong, G. Hager[et al.] // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 178.
102. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of

- ovarian cancer in patients with a pelvic mass / R. G. Moore, D. S. McMeekin, A. K. Brown [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 112, № 1. – P. 40–46.
103. A preoperative low cancer antigen 125 level ( $< 25, 8$  mg/dl) is a useful criterion to determine the optimal timing of interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer / A. Morimoto, S. Nagao, A. Kogiku [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 46, № 6. – P. 517–521.
104. Akhtar, A. Advantages of bed side ultrasound in the emergency department [Electronic resource] / A. Akhtar, S. Sarmad, E. Greenwood // *BMJ Case Rep.* – 2013. – URL: <http://casereports.bmj.com/content/2013/bcr-2012-008043.long>.
105. An antimitotic and antivascular agent BPROL075 overcomes multidrug resistance and induces mitotic catastrophe in paclitaxel-resistant ovarian cancer cell / X. Wang, E. Wu, J. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e65686.
106. Analysis of Rad51D in ovarian patients and families with a history of ovarian or breast cancer / E. R. Thompson, S. M. Rowley, S. Sawyer [et al.] // *Plos One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54772.
107. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? / C. G. Przybycin, R. J. Kurman, B. M. Ronnett [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34, № 10. – P. 1407–1416.
108. Attributable causes of breast cancer and ovarian cancer in china: reproductive factors, oral contraceptives and hormone replacement therapy / L. Li, J. Ji, J. B. Wang [et al.] // *Chin. J. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 9–17.
109. Berns, E. M. The changing view of high-grade serous ovarian cancer / E. M. Berns, D. D. Bowtell // *Cancer Research.* – 2012. – Vol. 72, № 11. – P. 2701–2704.
110. BMPR1B up-regulation via a miRNA binding site variation defines endometriosis susceptibility and CA 125 levels / C. Y. Chang, Y. Chen, M. T. Lai [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e80630.
111. Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study / A. Lukanova, P. Toniolo, E. Lundin [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 99, № 4. – P. 603–608.

112. Campbell, S. Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening / S. Campbell // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 40, №3. – P. 245–254.
113. Cancer Antigen 125: lost to follow-up? A European society of gynaecological oncology consensus statement / R. H. Verheijen, D. Cibula, P. Zola [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 170–174.
114. Chen, R. Ovarian benign clear cell adenofibroma in a patient with premature ovarian failure after 8-years hormone replacement therapy / R. Chen, H. Zhou, Y. Zhang // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29, № 3. – P. 216–218.
115. Cheng, D. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF-C) as a diagnostic and prognostic marker in patients with ovarian cancer / D. Cheng, B. Liang, Y. Li // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e55309.
116. Combined detection of sialic acid and hydroxyproline in diagnosis of ovarian cancer and its comparison with human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 / P. L. Li, X. Zhang, T. F. Li [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 439. – P. 148–153.
117. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases / J. M. Escudero, J. M. Auge, X. Filella [et al.] // *Clin. Chem.* – 2011. – Vol. 57, № 11. – P. 1534–1544.
118. Correlation of CD44v6 expression with ovarian cancer progression and recurrence / J. Shi, Z. Zhou, W. Di [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 182.
119. Deciphering the Molecular Nature of Ovarian Cancer Biomarker CA125 / F. Weiland, K. Martin, M. K. Oehler [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 10568–10582.
120. Development of a multimarker assay for differential diagnosis of benign and malignant pelvic masses/ X. Chen, H. Zhou, R. Chen [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 440. – P. 57–63.
121. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients / E. Bignotti, M. Ragnoli, S. Calza [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104, № 9. – P. 1418–1425.

122. Differences in the Molecular Species of CA125 Across the Phases of the Menstrual Cycle / M. R. Monica, C. McLemore, K. Lee [et al.] // *Biol. Res. Nurs.* – 2016. – Vol.18, № 1. – P. 23–30.
123. Differentiating stage 1 epithelial cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CF125 and CEA and patients age / S. Kondalsamy-Chennakesavan, A. Hackethal, D. Bowtell [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129, № 3. – P. 467–471.
124. Discovery analysis of TCGA data reveals association between germline genotype and survival in ovarian cancer patients / R. Braun, R. Finney, C. Yan [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e55037.
125. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm HE4, menopausal status, and ultrasound findings / S. Wilailak, K. K. Chan, C. A. Chen [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 46–53.
126. Einstein, M. H. Menopause and Cancers / M. H. Einstein, N. F. Levine, N. S. Nevadunsky // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 603–617.
127. Empirical chemosensitivity testing in a spheroid model of ovarian cancer using a microfluidics-based multiplex platform / T. Das, L. Meunier, L. Barbe [et al.] // *Biomicrofluidics.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 11805.
128. Endocrine milieu and developmental dynamics of ovarian cysts and persistent follicles in postpartum dairy cows / Z. Roth, D. Biran, Y. Lavon [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2012. – Vol. 95, № 4. – P. 1729–1736.
129. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA 125 for detecting ovarian cancer: a prospective case – control study in a Korean population / Y. M. Kim, D. H. Whang, J. Park [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 527–534.
130. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass / R. G. Moore, M. C. Miller, P. Disilvestro [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 118 (2 Pt.1). – P. 280–288.
131. Expression of the glioma-associated oncogene homolog 1(gli1) in advanced

- serous ovarian cancer is associated with unfavorable overall survival / A. Ciucci, I. De Stefano, V. G. Vellone [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e60145.
132. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk / F. Tomao, G. L. Russo, G. P. Spinelli [et al.] // J. Ovarian Res. – 2014. – Vol. 7. – P. 51.
133. Fischerova, D. Ultrasound scanning of the and abdomen for staging of gynecological tumors: a review / D. Fischerova // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 246–266.
134. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells / T. D. Blalock, S. J. Spurr-Michaud, A. S. Tisdale [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2007. – Vol. 48, № 10. – P. 4509–4518.
135. Giusti, I. Microvesicles as potential ovarian cancer biomarkers [Electronic resource] / I. Giusti, S. D'Ascenzo, V. Dolo // BioMed Res. Int. – 2013. – URL : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/703048/>.
136. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M. M. Center [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 69–90.
137. HE 4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of risk of ovarian malignancy algorithm / T. Van Gorp, I. Cadron, E. Despierre [et al.] // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 104, № 5. – P. 863–870.
138. HE4 a novel tumors marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases / R. Molina, J. M. Escudero, J. M. Augé [et al.] // Tumor. Biol. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 1087–1095.
139. HE4 and mesothelin : novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses / H. A. Abdel-Azeez, H. A. Labib, S. M. Sharaf [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 111–116.
140. HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection / A. Fritz-Rdzanek, W. Grzybowski, J. Beta [et al.] // Oncology Letters. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 385–389.
141. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis / B. Zhou, Q. Sun, R. Cong [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 641–651.
142. Hormone replacement therapy and women with premature menopause – a cancer

- survivorship issue / J. King, C. H. Wynne, L. Assersohn [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 47, № 11. – P. 1623–1632.
143. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national study / L. S. Morch, E. Lokkegaard, A. H. Andersen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 175, № 12. – P. 1234–1242.
144. Hormone therapy and ovarian borderline tumors: a national cohort study / L. S. Morch, E. Lokkegaard, A. H. Andersen [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 113–120.
145. Hormone therapy and ovarian cancer / L. S. Morch, E. Lokkegaard, A. H. Andersen [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302, № 3. – P. 298–305.
146. Human epididymis protein 4 (HE4) plays key role in ovarian cancer cell adhesion and motility / R. Lu, X. Sun, R. Xiao [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 419, № 2. – P. 274–280.
147. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas / R. Drapkin, H. H. von Horsten, Y. Lin [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, № 6. – P. 2162–2169.
148. Identification of multiple novel protein biomarkers shed by human serous ovarian tumors into the blood of immunocompromised mice and verified in patient sera / L. A. Beer, H. Wang, H. Y. Tang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. –P. e60129.
149. Immune cells in the normal ovary and spontaneous ovarian tumors in the laying hen (*Gallus domesticus*) model of human ovarian cancer / M. J. Bradaric, K. Penumatsa, A. Barua [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. e74147.
150. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies / J. Kaijser, T. Bourne, L. Valentin [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 9–20.
151. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin / C. L. Pearce, K. Chung, M. C. Pike [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, № 3. – P. 531–539.
152. Kurjak, A. Preoperative diagnosis of primary Fallopian tube carcinoma by three-dimensional static and power Doppler sonography / A. Kurjak, S. Kupesic, I. Jacobs //

Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 246–251.

153. Legumain: a biomarker for diagnosis and prognosis of human ovarian cancer / L. Wang, S. Chen, M. Zhang [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2012. – Vol. 113, № 8. – P. 2679–2686.

154. Low expression of the X-linked ribosomal protein S4 in human serous epithelial ovarian cancer is associated with a poor prognosis / S. P. Tsofack, L. Meunier, L. Sanchez [et al.] // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 303.

155. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement / D. Levine, D. L. Brown, R. F. Andreotti [et al.] // Radiology. – 2010. – Vol. 256, № 3. – P. 943–954.

156. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition / K. K. Tsilidis, N. E. Allen, T. J. Key [et al.] // Cancer Causes Control. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 1075–1084.

157. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies / Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer, V. Beral, K. Gaitskell [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9980. – P. 1835–1842.

158. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors / J. A. Gubbels, J. Belisle, V. Onda [et al.] // Mol. Cancer. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 50.

159. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence / I. K. Gipson, T. Blalock, A. Tisdale [et al.] // Biol. Reprod. – 2008. – Vol. 78, № 1. – P. 134–142.

160. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumors cells / J. A. Gubbels, M. Felder, S. Horibata [et al.] // Mol. Cancer. – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 11.

161. New frontiers for ovarian cancer risk evaluation: proteomics and contrast-enhanced ultrasound / S. Dutta, F. Q. Wang, A. C. Fleischer [et al.] // AJR Am. J.

Roentgenol. – 2010. – Vol. 194, № 2. – P. 349–354.

162. No benefit from combining HE4 and CA 125 as ovarian tumor markers in a clinical setting / F. Jacob, M. Meier, R. Caduff [et al.] // *Gynecol. Oncology*. – 2011. – Vol. 121, № 3. – P. 487–491.

163. O'Rourke, J. A comprehensive look at the early detection of ovarian cancer / J. O'Rourke, S. M. Mahon // *Clin. J. Oncol. Nurs.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 41–47.

164. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study / V. Beral, Million Women Study Collaborators, D. Bull [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9574. – P. 1703–1710.

165. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs / L. A. Brinton, E. J. Lamb, K. S. Moghissi [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103, № 6. – P. 1194–1203.

166. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility / L. A. Brinton, E. J. Lamb, K. S. Moghissi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82, № 2. – P. 405–414.

167. Ovarian cancer stem cell are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population / K. Yasuda, T. Torigoe, R. Morita [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e68187.

168. Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. NICE Clinical Guidelines, No. 122 [Electronic resource] / National Collaborating Centre for Cancer. 2011. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0041115/pdf/PubMedHealth\\_PMH0041115.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0041115/pdf/PubMedHealth_PMH0041115.pdf).

169. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review / S. Schuler, M. Ponnath, J. Engel [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287, № 6. – P. 1187–1204.

170. Ovarian surface epithelium at the junction area contains cancer-prone stem cell niche / A. Flesken-Nikitin, C. I. Hwang, C. Y. Cheng [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 495, № 7440. – P. 241–245.

171. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women / E. Anastasi, T. Granato, G. G. Marchei [et



- al.] // *Tumor Biol.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 411–415.
172. Ovarian volume and antral follicle count assessed by MRI and transvaginal ultrasonography: a methodological study / H. Leonhardt, B. Gull, E. Stener-Victorin [et al.] // *ActaRadiol.* – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 248–256.
173. Perez-Lopez, F. R. Peri- and post-menopausal incidental adnexal masses and the risk of sporadic ovarian malignancy: new insights and clinical management / F. R. Perez-Lopez, P. Chedraui, J. M. Troyano-Luque // *Gynecol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26, № 9. – P. 631–643.
174. Permuth-Wey, J. Epidemiology of Ovarian Cancer: An Update / J. Permuth-Wey, A. Besharat, T. A. Sellers // *Advances in Diagnosis and Management of Ovarian Cancer* / ed. S. A. Farghaly. – N. Y.: Springer, 2014. – P. 1-21.
175. Polymorphisms in the vitamin D Receptor (VDR) and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Liu, C. Li, P. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e66716.
176. Prat, J. New insights into ovarian cancer pathology / J. Prat // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, Suppl. 10. – P.x111–x117.
177. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer / Y. Park, Y. Kim, E. Y. Lee [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 130, № 5. – P. 1136–1144.
178. Risk factor for epithelial ovarian cancer by histologic subtype / M. A. Gates, B. A. Rosner, J. L. Hecht [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, № 1. – P. 45–53.
179. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature / L. Valentin, L. Ameye, D. Franchi[et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, №1.– P. 80–89.
180. Role of HE4, CA125, ROMA and ultrasound findings for adnexal mass differential diagnosis / C. Ros, M. Martinez-Serrano, M. Rius [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 6.
181. Rustin, G. J. Is CA125 useful in monitoring patients with platinum-resistant

- ovarian cancer? / G. J. Rustin, M. R. Hall // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. 1365–1366.
182. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers / Y. Ueda, T. Enomoto, T. Kimura [et al.] // *Cancers.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 1312–1327.
183. Serum HE 4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer / S. Y. Kong, M. H. Han, H. J. Yoo [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 1707–1712.
184. Serum HE 4 levels are less frequently elevated than CA 125 in women with benign gynecologic disorders / R. G. Moore, M. C. Miller, M. M. Steinhoff [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 351–353.
185. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts / K. Huhtinen, P. Suvitie, J. Hiissa [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100, № 8. – P. 1315–1319.
186. Serum HE4 is more suitable as a biomarker than CA 125 in Chinese women with benign gynecologic disorders / Z. Yan, Q. Chunxia, L. Lian [et al.] // *Afr. Health Sci.* – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 913–918.
187. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age / R. G. Moore, M. C. Miller, E. E. Eklund [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 349.e1–349.e7.
188. Significance of HE 4 estimation in comparison with CA 125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response [Electronic resource] / E. O. Hamed, H. Ahmed, O. B. Sedeek [et al.] // *Diagn. Pathol.* – 2013. – URL : <http://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-8-11>.
189. Skates, S. J. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials / S. J. Skates // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. S24–S26.
190. Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation / T. H. Wang, A. Chao, C. L. Tsai [et al.] // *Mol. Cell. Prot*
191. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index

(RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses / T. Van Gorp, J. Veldman, B. Van Calster [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48, № 11. – P. 1649–1656.

192. Subjective versus objective risk in genetic counseling for hereditary breast and/or ovarian cancers / A. Caruso, C. Vigna, B. Marozzo [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 28. – P. 157.

193. Suvarna, K. Hormone replacement therapy: an update / K. Suvarna // *J. Obstet. Gynecol. India.* – 2012. – Vol. 62, № 3. – P. 261–265.

194. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses / D. Pitta, L. Sarian, A. Barreta [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 423.

195. The diagnosis of ovarian cancer: is color Doppler imaging reproducible and accurate in examiners with different degrees of experience? / S. Guerriero, J. L. Alcazar, M. A. Pascual [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 273–277.

196. The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer / F. Braga, S. Ferraro, R. Mozzi [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52, № 11. – P. 1625–1631.

197. The relation of pelvic pain and dense adhesions to Doppler ultrasound findings in patients with ovarian endometriomas / B. Seckin, A. S. Oruc, F. Turkcapar [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287, № 4. – P. 723–728.

198. The role HE 4 in ovarian cancer: inhibiting tumour cell proliferation and metastasis / L. Gao, H. Y. Cheng, L. Dong [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 1645–1660.

199. The special role of ultrasound for screening, staging and surveillance of malignant ovarian tumors: distinction from other methods of diagnostic imaging / G. Manegold-Brauer, A. K. Bellin, S. Tercanli [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 289, № 3. – P. 491–498.

200. The use of HE4, CA125 and CA 72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer / E. Anastasi, T. Granato,

- R. Falzarano [et al.] // *J. Ovarian Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 44.
201. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler in ovarian cancer screening of asymptomatic peri- and postmenopausal women / A. Kurjak, M. Prka, J. M. Arenas [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 757–764.
202. Transcriptional suppression, DNA methylation, and histone deacetylation of the regulator of G-protein signaling 10 (RGS10) gene in ovarian cancer cells / M. W. Ali, E. Cacan, Y. Lui [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e60185.
203. Ultrasound imaging compared to a multivariate predictive algorithm combining HE4 and CA125 (ROMA) in the pre-operative assessment of adnexal masses: preliminary results / D. Franchi, M. Sandri, S. Boveri [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 143.
204. Wentzensen, N. Hormone therapy: short-term relief, long-term consequences / N. Wentzensen, B. Trabert // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9980. – P. 1806–1808.
205. Whittemore, A. S. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility / A. S. Whittemore // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331, № 12. – P. 805–806.
206. Whittemore, A. S. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group / A. S. Whittemore, R. Harris, J. Itnyre // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136, № 10. – P. 1184–1203.
207. Zhang, Y. Ovarian Cancer: biomarker proteomic diagnosis in progress / Y. Zhang, B. B. Guo, R. Bi // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 168, № 4. – P. 910–916.