

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет  
имени Марата Оспанова»

**Аннотация на диссертационную работу  
на соискание степени  
доктора философии (PhD)**

**Изучение морфологических индикаторов малигнизации  
яичников у женщин с новообразованиями**

специальность «6D110100-Медицина».

**АДИЛГЕРЕЕВА АКМАРАЛ САПАРБАЕВНА**

Научный консультант:  
К.м.н. ассоциированный профессор Журабекова Г.А.

Зарубежный консультант:  
MD, professor Ibrahim A. Abdelazim, Kuwait.

Республика Казахстан  
Актобе – 2022 г.

### **Актуальность проблемы.**

Во всем мире по данным Globocan (2021) рак яичников является наиболее распространенной патологией, имеет тенденцию к увеличению по заболеваемости и смертности. Количество случаев малигнизации доброкачественных образований яичников за 2020 год составил 1106 случаев. Казахстан, к сожалению, по данным мировой статистики имеет коэффициент, стандартизированный по возрасту ASR-9.5, что, подчеркивает глобальность данной патологии [Sung H., Ferlay J. et al., 2021].

Согласно данным Международного агентства по изучению рака, в мире зарегистрировано более 250 тыс. новых случаев опухолей яичников [Bray F., Ferlay J. et al., 2018]. В развитых странах стандартизированный показатель заболеваемости составляет 9,1; в развивающихся – 5,0 на 100 тыс. женского населения. В странах СНГ стандартизированные показатели заболеваемости от 3,0 до 7,0 на 100 тыс. женского населения [Аксель Е.М., Виноградова Н.Н., 2018]. В Казахстане стандартизированный показатель смертности составил 4,9 на 100 тыс. женщин и имеет тенденцию к повышению [Куанышкалиева А.Н., Игисинов Н.С., Турганбаева А.К., 2016]. Это обусловлено большой распространенностью данной патологии и высокой потенциальной возможностью некоторых гистологических вариантов доброкачественных опухолей к злокачественному перерождению [Flaum N., Crosbie E.J., Edmondson R.J. et al., 2020].

В стратегии снижения заболеваемости РЯ и знание того, где начинаются ранние предвестники поражения может помочь в разработке новых методов визуализации и обнаружения предикторов. В частности, изучение эпителиальных биомаркеров РЯ имеет особую цель, поскольку на этот подтип приходится 90% всех РЯ [Elorriaga M.Á., Neyro J.L., Mieza J. et al., 2021]. У большинства пациентов данная патология диагностируется на поздней стадии из-за скрытого течения ранних стадий развития и отсутствия эффективной стратегии скрининга [Hamidi F, Gilani N, Belaghi R.A., 2021]. Хотя со временем были изучены и использованы многочисленные биомаркеры для оценки состояния, прогрессирования и эффективности лечения [Radu M.R.; Pr̃adatu A.; Duic̃a F. et al., 2021].

Агрессивное течение данной патологий обусловлено биологическим поведением злокачественного процесса и разнообразием гистологических вариантов. Целостный прогноз определяется морфологическим типом доброкачественного новообразования, но все-таки выявляемых на ранних этапах созревания [Chen F., Jiang K. Giant, 2020]. Несомненно, целесообразность и перспективность внедрения иммуногистохимического метода в повседневную практику и возможность сочетания с другими методами молекулярной биологии позволяет детализировать пролиферативной и апоптотической активности клеток. Важно максимально правильный морфологический диагноз, который является базовым. При этом результаты иммуногистохимических реакций существенно дополняют с

использованием панели антител и являются основой для точной верификации [Бейсенаева А.Р., 2015].

В настоящий момент для диагностики и прогнозирования озлокачествления новообразований яичников появилась необходимость в знании потенциальных биомаркеров, которые определяют роль современных и более точных предикторов. При этом дооперационное исследование активности опухолевого процесса и ранняя диагностика с применением новых алгоритмов и комплексов дополнительных методов позволяют значительно повлиять на прогноз и благоприятный исход заболевания [Rojas V. et al., 2016]. Одним из исследуемых показателей в настоящее время является расчет индекса риска малигнизации, который подробно раскрывается в нашей работе.

**Цель:** исследовать морфофункциональное состояние яичников у женщин с новообразованиями и оценить риск ранней малигнизации.

**Задачи:**

1. Определить прогностическую значимость индекса риска малигнизации (RMI) у женщин с новообразованиями яичника в сопоставлении с гистологическим заключением
2. Изучить биологические маркеры состояния клеточных структур ткани яичника у женщин с новообразованиями;
3. Дать диагностические и морфологические критерии риска ранней малигнизации новообразований яичника у женщин.

**Научная новизна.**

1. Определены пороговые показатели индекса риска малигнизации доброкачественных новообразований яичника в различных возрастных группах женщин с уточнением показателей специфичности, чувствительности, позитивной и негативной прогностической ценности.
2. Полученные результаты индекса риска малигнизации дополнили научные данные о частоте малигнизации доброкачественных новообразований яичников в различных возрастных группах, что в целом определяет тактику лечебных мероприятий и благоприятные исходы хирургического лечения.
3. Проведенное исследование индекса риска малигнизации расширяет диагностическую возможность на этапе планирования лечения и выбора тактики оперативного вмешательства в одном ряду с «золотым стандартом» - гистологическим методом диагностики.

**Практическая значимость.**

1. Внедрение диагностического метода расчета индекса риска малигнизации позволит повысить диагностическую точность на этапе диагностики и снизить неэффективность оперативного вмешательства в послеоперационном периоде.
2. Расчет индекса риска малигнизации представлен в клинической рекомендации для практикующих врачей.
3. Настоящее исследование представляет практический интерес для прогноза групп повышенного риска развития прогрессирования, требующих дополнительного лечения или более тщательного динамического наблюдения.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

Прогнозирование риска малигнизации доброкачественных новообразований яичников должно проводиться комплексно: определение уровня СА125, ультразвуковая характеристика локализации и структуры кисты, возраст женщины. Изучение данных показателей по отдельности не позволяет диагностировать и достоверно прогнозировать исход новообразования.

Морфологическое исследование характера доброкачественного новообразования показало возраст зависимые морфологические изменения, наибольшие риски малигнизации появляются в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте. Экспрессия генов пролиферации (Кi67) и апоптоза (P53) не являются основными показателями в оценке риска малигнизации среди доброкачественных новообразований.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

Международной научно-практической конференций «От научной идеи к командным проектам» 24-25 октября, 2019, г. Актобе.

XXVII Международном симпозиуме морфологических наук «ISMS 2020». XXVII International Symposium on Morphological science «Cell, tissue, organs – experience, innovation and progress» Май 27-31, 2021, г. Алматы.

Международной практической конференции - The Second International Scientific – Practical Virtual Conference In Modern Medicine "Women's Health & Reproductive Endocrinology: Prognosis, Achievement & Challenges" Июль 30-31, 2021, Таллин, Эстония.

Международном конгрессе морфологических наук анатомии «16th Congress of the European Association of Clinical Anatomy (EACA) held jointly with the XII Meeting of the International Symposium of Clinical and Applied Anatomy (ISCAA)» 14-16 сентябрь, 2021, г. Падова, Италия.

### **Сведения о публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, из них:

1 - публикация в международном научном издании, имеющем не нулевой импакт-фактор, входящий в международную базу данных по цитируемости.

3 - в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК;

3 - в материалах международных научных конгрессов (Алматы, 2021; Падова, Италия, 2021) и конференции (Актобе, 2019; Таллин, Эстония, 2021).

- Методическая рекомендация «Особенности исследования овариального резерва женщин и ранних предикторов малигнизации кист яичников» Алматы, 2021г.

- Авторское свидетельство № 11836 от «2» сентября 2020 года

Название объекта: «Clinical and pathological features of women with adnexal masses admitted as emergency cases to the Gynecology Department of West Kazakhstan University». Дата создания объекта: 17.12.2019

- Авторское свидетельство № 24336 от «14» марта 2022 года.

Название объекта: «Interrelation of risk indicators of malignancy index and morphological determinants of ovarian tumor». Дата создания объекта: 01.11.2021

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на русском языке на 123 страницах компьютерного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 44 рисунками. Список использованной литературы содержит 229 научных публикаций, из них 43 на русском языке и 186 на английском языке.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика исследования**

Дизайн: 1 этап: ретроспективный анализ; 2 этап: проспективное сравнительное исследование.

*I этап* исследования - проведен ретроспективный анализ историй болезней 318 пациенток получавших лечение в отделениях гинекологии г. Актобе в течение трех лет (2016-2018 г.) после получения согласия руководителя клиники для ретроспективного анализа. По данным истории болезни изучались: возраст, паритет (репродуктивный анамнез: количество беременностей, количество родов), менархе и менструальный статус, наследственность, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, данные гистологических заключений.

*Принципы формирования групп.* Все пациентки были разделены на четыре возрастные группы согласно репродуктивному возрасту женщин по ВОЗ (15-49 лет) и с учетом воздействия возможных факторов, влияющих на здоровье женщин составлены следующим образом: I-я группа – 18-40 лет (n=62); II-я группа – 41- 44 (n=17); III-я группа – 45-49 (n=11); IV-я группа –  $\geq 50$  лет (n=21).

Как в ретроспективном, так и в проспективном отбор исследуемых пациенток проведен по следующим критериям включения и исключения.

*Критерий включения:* Возраст  $\geq 18$  лет; Отсутствие в анамнезе злокачественных заболеваний и тяжелой соматической патологии других органов и систем; Ультразвуковые результаты, подтвержденные наличием новообразования; Пациенты, с ДНЯ подлежащие к хирургическому лечению и имеющих дальнейшие послеоперационное гистологическое заключение; Наличие результата Ca 125 в сыворотке крови.

*Критерии исключения:* Женщины, не живущие половой жизнью (случай невозможности проведения ТВ УЗИ); Придаточные образования при беременности; Подозрение на эндометриоз, аденомиоз; Подозреваемый

ВЗОМТ; Подтвержденные случаи лечения злокачественных новообразований яичников; Газовые образования, возникающие из мочевыводящих путей и/или желудочно-кишечного тракта.

*II этап* - проведено проспективное исследование n=264 пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников (ДНЯ). Работа проведена в отделениях гинекологии г. Актобе (Казахстан) в период с 2019 по 2021 года. Исследуемые женщины были разделены на группы по возрасту: I-я группа - репродуктивного возраста ( $\geq 18-40$  лет), II-я группа пременопаузы ( $>40-50$  лет) и III-я группа постменопаузы ( $>50$  лет) для определения морфологических параметров опухолей яичников в трех исследуемых группах (особенно женщины репродуктивного возраста) и для определения точности RMI по сравнению с гистологическими результатами в различии доброкачественных и злокачественных новообразований яичников.

В проспективном исследовании сбора сведений анамнеза из медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни, эпикризы), также дополнительный материал собирался непосредственно от пациентки следующие данные: возраст, менархе, характер менструальной функции, данные о менопаузе, начало половой жизни, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, особенности репродуктивной функции, количество и объем хирургических вмешательств в анамнезе.

Расчет индекса массы тела Кетле (ИМТ) производился делением показателя массы тела в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). За нормальные значения были приняты значения ИМТ от 18,5 до 24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ . При значениях ИМТ 18,5  $\text{кг}/\text{м}^2$  и менее диагностировали дефицит массы тела; от 25,0 до 29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  — избыток массы тела [Stevens GA et al., 2012].

#### *Лабораторные и инструментальные методы*

Ультразвуковое исследование доброкачественных новообразований яичника. При оценке уделялось внимание на следующие параметры: объем яичников, размеры кистозного образования, толщина стенки кисты в мм, внутренняя структура, эхогенность. За основу расчета критерия – U в формуле индекса риска малигнизации брались пять ультразвуковых признака злокачественности: 1) мультилокулярность (бинокулярность); 2) наличие твердых областей, 3) двухсторонность; 4) наличие асцита; 5) наличие метастазов с начислением балла для расчета формулы.

Определение маркера СА125 проводилось в лаборатории иммунологическим анализом с помощью иммуноферментного анализа (СА125 ELISA) для количественного диагностического измерения СА 125 *in vitro* в сыворотке и плазме. При определении концентрации СА125 в сыворотке пациентов были соблюдены все рекомендации производителя. Материалом для исследования СА 125 явилась венозная кровь.

Расчет индекса риска злокачественности (RMI) рассчитан на дооперационном этапе с использованием результатов УЗИ (U), состояние менопаузы (M) и сыворотке крови уровня СА-125:  $RMI = U \times M \times \text{СА-125}$  [Jacobs I, 1990].

Оценка U составляет 0, если ультразвуковые параметры не обнаружены, 1, если обнаружен один ультразвуковой параметр, и 3, если обнаружено  $\geq 2$  ультразвуковых параметров.

### **Морфологическое заключение**

*Гистологическое исследование* проводилось в гистологическом отделении МЦ ЗКМУ им. Марата Оспанова и включало окраски стекол гематоксиллин-эозином и проведение иммуногистохимических окрасок. После вырезки материала проводили фиксацию, в качестве фиксатора использовали 10% раствор забуференного формальдегида. Далее после парафинизации делали срезы толщиной 4-5 мкм из парафиновых блоков. Для оценки морфологического проявления из каждого образца окрашивали один срез гематоксиллин-эозином по общепринятой методике.

*Иммуногистохимический метод:* Для окрашивания Ki-67, P53 срезы были депарафинизированы растворами ксилола и спирта, регидратировали в 96% этаноле. Термическим путем инкубации в цитратном буферном растворе с pH = 6,0 в водяной бане демаскировали и блокировка при комнатной температуре путем инкубации в течение 5-10 минут в 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Материал инкубирован с первичными антителами: MAC047Hu22 Моноклональное антитело к белку Ki-67(Ki67P), 100 мкг; MAA928Hu22 Моноклональное антитело к белку p53 (P53), 100 мкл(Cloud-Clone Corp., Wuhan, Китай). Далее инкубация рабочим раствором стрептавидин - HRP 100 мкл (набор реагентов - IS086-2), в течение 30 минут. Микроскопирование гистологических препаратов проводили в морфологической лаборатории ЗКМУ имени Марата Оспанова с помощью видеомикроскопа Axio Lab A1, PK-MT-7№009046. Количественный микроскопический анализ проводили на разных уровнях увеличения светового микроскопа  $\times 10$ ,  $\times 40$  стереометрическим методом с помощью винтового окуляр-микрометра и объект-мирометра с целью определения патологических изменений стенки кисты (Г.Г. Автандилова, 1990).

Анализ результатов изображений иммуногистохимической реакции был проведен с помощью компьютерной программы «GenASIs».

*Статистический анализ* проведён с помощью прикладной программы SPSS, версия 20 (Chicago, IL, USA). По нашим данным в основном использованы номинальная измерительная шкала (качественные переменные, не поддающиеся непосредственному измерению). Высчитывались показатели в (%). Проведён дисперсионный анализ с помощью критерия  $\chi^2$ - (Хи-квадрат Пирсона различия между качественными признаками оценивались с помощью критерия  $\chi^2$ . п). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Рассчитывались среднеарифметические значения количественных показателей,  $M \pm SD$ , где M-средняя арифметическая, SD-стандартное отклонение. Валидация RMI проводилась на основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с использованием ROC-кривой.

### *Основные результаты исследования*

*На 1 этапе* по анализу данных ретроспективного исследования доброкачественных новообразований чаще встречались в репродуктивном возрасте группы в 77,04%. При оценке гистологического заключения по Международной классификации опухолей (2014) яичников установлено, что в исследуемом материале преобладала опухолеподобные образования яичников 36,2% и истинные доброкачественные опухоли яичников в 18,55% наблюдениях. По результатам гистологического исследования, самыми распространенными гистологическими подтипами были фолликулярная и серозная кисты. Основным поводом для хирургического вмешательства у исследуемых женщин были апоплексия кисты яичника - 27,1%, перекрут придатка - 9,7%. При анализе менструальной функции установлено, что средний возраст менархе соответствовал 13-14 годам у более 70% пациенток 1-й группы и у более 60% 2-й и 3-й групп. При сравнительном изучении возраста наступления менархе между исследуемых групп значительных различий не отмечались ( $p=0,54$ ). Нарушения овариально-менструального цикла исследуемых групп составляет с одинаковой частотой ( $p=0,20$ ). У 44,34% исследованных женщин с доброкачественными новообразованиями были связаны с беременностью, которые завершились неблагоприятно в 34,28 % наблюдений. Однако, выявитьстораживающие факторы риска развития онкологического процесса в яичниках, как по данным паритета, менструальной функции, так по гинекологической патологии анамнеза не удалось.

*На 2 этапе в результате проспективного исследования* характеристика трех исследуемых групп показало, что чаще всего женщин к обследованию приводят возникающие боли внизу живота. При анализе обстоятельств выявления опухолей и опухолевидных образований яичников (ООЯ) у большинства пациенток новообразования яичников наиболее частой жалобой были боли внизу живота, которые выявлены более чем у половины больных репродуктивной группы 71,5% (63/88), в группах пременопаузы и постменопаузы в 1,5 и 1,0 раза ниже 45,45% (40/88) и 67,04% (59/88), соответственно ( $P = 0,004$ ). По возрастной характеристике трех исследуемых групп: репродуктивной  $30,04 \pm 5,7$  и пременопаузальная  $45,3 \pm 2,6$  года соответственно, не было значимой разницы между ними ( $P_1 = 0,0$ ). В то время как женщины в репродуктивной группе были значительно моложе, чем в группе постменопаузы ( $30,04 \pm 5,7$  и  $57,6 \pm 4,3$  года соответственно) ( $P_2 = 0,004$ ). Наиболее частой жалобой были боли внизу живота, которые выявлены более чем у половины больных репродуктивной группы 71,5% (63/88), в группах пременопаузы и постменопаузы в 1,5 и 1,0 раза ниже 45,45% (40/88) и 67,04% (59/88), соответственно. Второй по частоте жалобой были нарушение менструального цикла, которое у женщин группы пременопаузы 15,9% (14/88) в 1,3 раза чаще встречается, чем в группе репродуктивного возраста 11,36% (10/88). За ним следует бесплодие (первичного или вторичного характера), которое у женщин группы пременопаузы 12,5% (11/88) в 2,7 раза чаще встречается, чем в группе репродуктивного возраста 4,54% (4/88). Следует

отметить, что у 7,9% (6/88) обследованной из репродуктивной группы и у 12,5% (11/88) и у 17,04% (15/88) пациенток из группы пременопаузы и постменопаузы соответственно ДНЯ были случайной находкой при ультразвуковом исследовании, которое выполнялось по поводу обследований или профилактического осмотра. Также были и другие жалобы в группах перменопаузы (5,68% (5/88)) и постменопаузы (15,9% (14/88)) такие как температура, тошнота, рвота, диарея, запоры и т.д.

Возраст участников в группе злокачественных в 1,26 раза старше, чем групп доброкачественных новообразований и составил  $52,3 \pm 9,1$  и  $41,5 \pm 11,7$  лет соответственно, ( $P = 0,9$ ). Анализ коэффициента корреляции показал значительную положительную корреляцию между возрастом женщин и RMI ( $r = 0,38$ ,  $P = 0,001$ , 95% CI: 0164-0,568), в группе злокачественных новообразований яичников. В среднем показатель паритета составляет в трех исследуемых группах: репродуктивной  $3,05 \pm 1,02$ , пременопаузальной  $2,4 \pm 1,65$  и постменопаузальной  $2,24 \pm 1,4$ , ( $P_1 = 0,9$ ,  $P_2 = 0,06$  и  $P_3 = 0,9$  соответственно). В группах пременопаузы и постменопаузы показатель паритета составляет  $0,78 \pm 0,8$  и  $3,2 \pm 0,9$  ( $P = 0,8$ ) соответственно, в трех исследуемых группах. Репродуктивные, пременопаузальные и постменопаузальные группы были схожими, без существенных различий в отношении ИМТ ( $P_1 = 0,2$ ,  $P_2 = 0,7$  и  $P_3 = 0,9$  соответственно). Хотя была значительная разница в отношении ИМТ в группе постменопаузы между злокачественными и доброкачественными опухолями ( $P = 0,03$ ).

**УЗИ.** В репродуктивной группе был значительно ниже показатели оценки УЗИ в 1,5 и 1,75 раза по сравнению с группой пременопаузы ( $P_1 = 0,01$ ) и постменопаузы ( $P_2=0,0$ ). Оценка показателя УЗИ в группе пременопаузы был выше в 1,5 раза по сравнению с репродуктивной группы ( $P_1 = 0,01$ ) и 1,1 раза ниже по сравнению с группой постменопаузы ( $P_3 = 1,0$ ). Показатели УЗИ при злокачественных опухолях яичников в 1,4 раза выше, чем при доброкачественных опухолях яичников ( $P = 1,0$ ). Показатели оценки УЗИ в группе постменопаузы значительно выше в 1,75 раза по сравнению с репродуктивной группы ( $P_2 = 0,0$ ) и 1,1 раза выше по сравнению с группой пременопаузы ( $P_3 = 1,0$ ). У обследованных в отношении оценки УЗИ при злокачественных опухолях яичников в 1,5 раза выше, по сравнению с доброкачественными опухолями яичников ( $P = 1,0$ ). Хотя оценка УЗИ в этом исследовании была значительно выше по сравнению с репродуктивной группой ( $P = 0,01$ ), анализ не показал значимой корреляции между оценкой УЗИ и RMI в группе злокачественных новообразований яичников ( $r = 0,16$ ,  $P = 0,1$ , 95% ДИ: -0,075-0,383). Значимые различия оценки ультразвуковых параметров выявлялись между группами злокачественными (в 1,5 раза выше,  $P = 1,0$ ) и доброкачественными новообразованиями яичников.

**СА 125.** В результате исследования уровни концентрации СА125 имели средним значение  $25.5 \pm 27.9$  МЕ/мл, ( $P_1=1.0$ ). Тогда как в группах пременопаузы и постменопаузы имели тенденцию к повышению в 2,1 и 1,5 раза соответственно, чем репродуктивной группе ( $P=1.0$ ). Уровни Са125

репродуктивной группы в случаях злокачественной опухоли существенно выше в 4,9 раза, чем доброкачественной опухоли и составили, ( $P = 0,0$ ). В группе пременопаузы уровни Ca125 были со средним значением  $54.1 \pm 60.7$  МЕ/мл,  $P2=1.0$ , за исключением некоторых случаев. Среди пациенток в пременопаузе в группе злокачественных новообразований уровни CA125 были 4,6 раза значительно выше, по сравнению с доброкачественной опухолей ( $P = 0,0$ ). В группе постменопаузы со средним значением  $40.1 \pm 106.3$  МЕ/мл, ( $P3=1.0$ ). Уровни Ca125 были выше в 6 раза в группе злокачественных опухолей, чем в группе доброкачественных опухолей ( $P = 0,0$ ). Следует отметить положительную корреляционную связь между CA-125 обследованных и RMI ( $r = 0,55$ ,  $P < 0,0001$ ) в группе злокачественных новообразований яичников.

Таким образом, среди гистологически подтвержденных доброкачественных новообразований яичника в репродуктивной, пременопаузальной и постменопаузальной группах CA125 имел тенденцию к повышению, но при доброкачественном образований оставался в пределах нормы. В случаях гистологического подтверждения злокачественности процесса нами выявлено, что имеется тенденция к равномерному повышению уровня CA 125 независимо от возраста женщины.

**Значения RMI** в репродуктивной группе в пределах нормы ( $56.2 \pm 89.6$ ), в то время как в пременопаузе и постменопаузе соответственно 2,7 и 4,2 раза значительно выше ( $P1=1.0$  и  $P2=1.0$ ). В группе злокачественных случаев показатели RMI были значительно выше в 8,2 раза, чем в доброкачественных случаях. В группе пременопаузы RMI был значительно выше в 2,7 раза, чем в группе репродуктивной ( $P1=1.0$ ), но не выходил за пределы  $<200$ , тогда как по сравнению с группой постменопаузы в 1,5 раза ниже ( $P2=0.9$ ). При злокачественных процессах в группе пременопаузы значения RMI в 6,7 раза выше, чем при доброкачественных процессах и постменопаузы ( $P = 0,0$ ). В группе постменопаузы значение RMI более  $>200$  и существенно превышает репродуктивную группу в 4,2 раза ( $P2=1.0$ ), пременопаузальную группу в 1,5 раза ( $P3=0.9$ ). В группе постменопаузы между доброкачественными и злокачественными опухолями яичников значения RMI в среднем составило  $94,7 \pm 58,5$  и  $497,1 \pm 240,7$ , соответственно ( $P = 0,0$ ).

**По гистологическому заключению** в 81 случае при RMI  $<200$  был отрицательный; 2 были подтверждены как ложноотрицательные ((FN) = 2) и 79 были подтверждены как истинно отрицательные ((TN) = 79). RMI при пороговом значении  $>200$  6 были подтверждены как истинно положительный результат ((TP) = 6), а 1 был подтвержден как ложноположительный результат ((FP) = 1). RMI при пороговом значении  $>200$  имел чувствительность 75%, специфичность 98,75%, PPV 85,7% и NPV 97,5% в различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в репродуктивной группе. ROC показал, что RMI при пороговом значении  $> 231,6$  в репродуктивном возрасте имел чувствительность 75%, специфичность 100%, PPV 100% и NPV 97,3% (площадь под кривой ROC (AUC) 0,950, 95% CI: 0,88-

0,98,  $P = <0,001$ ). В пременопаузальной группе RMI при пороговом значении  $> 200$  по гистологическому заключению 25 были подтверждены как истинно положительный результат ((TP) = 25), а 5 были подтверждены как ложноположительные ((FP) = 5). Кроме этого RMI при отсечке  $<200$  в 6 случаях были подтверждены как ложноотрицательные ((FN) = 6), а 52 были подтверждены как истинно отрицательные ((TN) = 52). RMI при пороговом значении  $> 200$  имел 80,6% чувствительность, 91,2% специфичность, 83% PPV и 89,7% NPV при дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в пременопаузальной группе. ROC показал, что RMI при пороговом значении  $> 247,5$  в пременопаузальной группе имел чувствительность 80,65%, специфичность 100%, 100% PPV и 97,9% NPV (AUC 0,96, 95% CI: 0,89-0,99,  $P = <0,001$ ). В группе постменопаузы RMI при пороговом значении  $>200$  были подтверждены 27 случаев как истинно положительные ((TP) = 27), в 6 наблюдениях были подтверждены как ложноположительные ((FP) = 6) на основании гистологического исследования. При этом  $<200$  в 4 наблюдениях были подтверждены ложноотрицательные ((FN) = 4), 51 были подтверждены истинно отрицательные ((TN) = 51). При различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в группе постменопаузы RMI при пороговом значении  $>200$  имел чувствительность 87,1%, специфичность 89,5%, PPV 81,8% и NPV 92,7%. ROC показал, что RMI при пороговом значении  $> 245,7$  в группе постменопаузы имел 87,1% чувствительность, 100% специфичность, 100% PPV и 98,6% NPV (AUC 0,960, 95% CI: 0,89-0,99,  $P = <0,001$ ).

В трех исследуемых группах точность RMI при пороговом значении  $>200$  был ложно-положительные в 12 случаях, 182 были подтверждены как истинно-положительные. При RMI  $<200$  ложноотрицательными были в 12 наблюдениях, в 58 были подтверждены как истинно-отрицательными на основании гистологического исследования. Точность RMI при пороговом значении  $> 200$  в трех исследуемых группах имел чувствительность 82,9%, специфичность 93,8%, PPV 82,9% и NPV 93,8% при различении доброкачественных и злокачественных образований яичников. ROC показал, что RMI при пороговом значении  $> 247,5$  в трех исследуемых чувствительность 82,9%, специфичность 100%, PPV 100% и NPV 98,1%.

Таким образом, показатель RMI превышал 200 у женщин со злокачественными опухолями и в том числе с доброкачественными новообразованиями яичников, которые морфологически соответствовали эпителиальному опухоли. Частота злокачественных опухолей была значительно выше в исследуемых группах пременопаузы и постменопаузы по сравнению с репродуктивной группой ( $P = 0,0008$  и  $0,0008$  соответственно). RMI при пороговом значении  $>200$  в трех исследуемых группах ROC имел чувствительность 82,9%, специфичность 93,8%, PPV 82,9% и NPV 93,8%.

**Морфологические особенности доброкачественных новообразований яичников соответственно возрастным группам.**

В *репродуктивной группе* частота доброкачественных опухолей яичников составила - 90,9%. Среди ДНЯ высокий показатель занимал серозная (простая) киста яичника у 38,75%. За ним следует фолликулярная киста у 23,75%, дермоидная киста у 16,25%, цистаденома у 13,75% и тека лютеиновая киста в 7,5% наблюдении. В репродуктивной возрастной группе частота злокачественных опухолей яичников составила 9,1%. Самой распространенной доброкачественной опухолью яичника, была простая серозная киста яичника (38,75%), а частота которой была значительно выше в репродуктивной группе по сравнению с группами пременопаузы и постменопаузы ( $p_2 = 0,001$ ). Также в этой же группе фолликулярная киста часто встречалась, чем в группах пременопаузы и постменопаузы ( $P_1=0,09$ ,  $P_2=0,1$  соответственно). Частота показателя дермоидной кисты ( $P_1=0,6$ ,  $P_2=0,5$ ) меньше, чем в группах пременопаузы и постменопаузы соответственно.

В *группе пременопаузы* частота доброкачественных опухолей яичников - 64,8%. Частота злокачественных опухолей яичников составляла 35,2% (31/88). Среди доброкачественных опухолей яичников преобладала цистаденома - 31,6%, за ней серозная киста яичника - 24,6%, дермоидная киста - 19,3%, фолликулярная киста - 10,5%, тека лютеиновая киста - 7,0%, фиброма яичников - 5,3% и фибротеккома - 1,7%. В группе пременопаузы частота цистаденомы яичника была значительно выше в группе пременопаузы ( $P_1 = 0,04$ ) чаще, чем по сравнению с репродуктивной группой, и чем в группе постменопаузы ( $P_3=0,8$ ). Серозная киста яичника ( $P_1=0,2$ ) реже, чем в репродуктивной группе и ( $P_3=0,2$ ) чаще выявлено, чем в группе постменопаузы. Дермоидная киста ( $P_1=0,6$ ) чаще встречалась, чем в репродуктивной группе, реже ( $P_3=0,8$ ) чем в группе постменопаузы. Фолликулярная киста ( $P_1=0,09$  и  $P_3=0,8$  соответственно) реже выявлено, чем в репродуктивной группе и в группе постменопаузы.

В *группе постменопаузы* частота доброкачественных опухолей яичников - 64,8%. Среди ДНЯ преобладает цистаденома - 29,8%, затем дермоидная киста - 21,0%, простая серозная киста яичника - 14,0%, далее фолликулярная киста - 12,3%, фибротеккома у 8,8%, тека лютеиновая киста у 5,3%, фиброма яичников у 5,3% и теккома у 3,5%. Частота злокачественных опухолей яичников составила 35,2%. Частота цистаденомы значительно выше в группе постменопаузы ( $P_2 = 0,06$ ), чем по сравнению с репродуктивной группой, и ( $P_3 = 0,8$ ), чем в группе пременопаузы. Дермоидная киста ( $P_2=0,5$  и  $P_3=0,8$  соответственно) чаще встречалась, чем в репродуктивной группе и в группе пременопаузы. Серозная киста яичника ( $P_2=0,001$ ,  $P_3=0,2$  соответственно) реже, чем в репродуктивной группе и в группе пременопаузы соответственно.

**Сравнительный анализ результатов** показывает, что частота распространенность доброкачественных опухолей выше в группе репродуктивного возраста, чем в группах пременопаузы и постменопаузы, ( $P_1=0,1$ ,  $P_2=0,1$  соответственно). Частота злокачественных опухолей яичников

в репродуктивной группе ( $P_1 = 0,0008$  и  $P_2 = 0,0008$ , соответственно) реже, чем в группах пременопаузы и постменопаузы.

Морфологически эпителий серозной кисты представлен однослойным уплощенным эпителием, толщиной  $18,3 \pm 0,12$  мкм ( $P=0,01$ ). Местами отмечается дистрофические изменения и некроз эпителиоцитов (или слушивание). Диаметр уплощенных эпителиоцитов в среднем  $16,5 \pm 0,73$  мкм ( $P=0,01$ ). Ядерно цитоплазматическое отношение составляет  $0,46 \pm 0,14$ . Внутренняя стенка фолликулярной кисты выстлана многослойным фолликулярным эпителием, состоящим из гранулезных клеток. Основу эпителия составляет рыхлая соединительная ткань, на границе которых выражен полнокровие сосудов микроциркуляторного русла.

Частота встречаемость доброкачественных ( $P_3=1.0$ ) и злокачественных ( $P_3=0.8$ ) опухолей яичников достоверно не различалась у пациенток группы пременопаузы и постменопаузы. Среди доброкачественных опухолей в репродуктивной группе на первом месте серозная и фолликулярная кисты с высокой частотой встречаемости, за ними дермоидная киста и цистоаденомы, которые реже встречались. Тогда как, в группах пременопаузы и постменопаузы лидировали цистоаденомы, за ними располагались серозные кисты. Отмечается тесная связь роста частоты дермоидных кист с возрастом ( $19,3\%$  и  $21,0\%$ ), но фолликулярный тип видимо, привержен более молодому возрасту – в 2,2 и 1,9 раза реже встречались, чем репродуктивной группе.

Морфологически в группе пременопаузы преобладает цистоаденома среди доброкачественных новообразований яичников. Внутренняя стенка серозной цистоаденомы выстлана призматическим эпителием, толщиной  $22,5 \pm 0,37$  мкм ( $P=0,001$ ). Диаметр эпителиальных клеток  $18,1 \pm 0,29$  мкм. Ядерно цитоплазматическое отношение равно  $0,62 \pm 0,25$  ( $P=0,002$ ). Цистоаденомы яичников представлены также следующими подтипами: серозной папиллярной и муцинозной типами. При папиллярной цистоаденоме яичника на внутренней поверхности множественные ветвящиеся высокие сосочковые выросты сложного строения, в образовании которых участвует строма. Выстилающий эпителий с признаками дисплазии, со стратификацией. Толщина эпителия в местах стратификации диаметром в пределах от  $25,4 \pm 0,13$  мкм до  $29,3 \pm 0,11$  мкм ( $P=0,001$ ). Внутренняя стенка муцинозной цистоаденомы выстлана однорядным высоким цилиндрическим эпителием, толщиной  $23,7 \pm 0,38$  мкм ( $P=0,01$ ). Цитоплазма эозинофильная с базальным расположением ядер. Диаметр клеток  $22,9 \pm 0,16$  мкм. Ядерно цитоплазматическое отношение составило  $0,48 \pm 0,28$  ( $P=0,03$ ).

Морфологическая характеристика яичников женщин 3-ей группы также как и во второй на первом месте стоит морфологические типы цистоаденомы ДНЯ. Серозная цистоаденома выстлана однослойным уплощенным эпителием, толщиной  $15,5 \pm 0,70$  мкм ( $P=0,01$ ). Эпителиоциты диаметром в среднем  $14,8 \pm 0,27$  мкм ( $P=0,002$ ). Ядерно цитоплазматическое отношение составило  $0,61 \pm 0,13$ . Папиллярные серозные цистоаденомы представлены папиллярными выростами, покрытые кубическим эпителием. При многокамерной муцинозной

цистоаденоме внутренняя выстилка представлена высокими цилиндрическими, которое, состоит из боколовидных клеток с базальным расположением ядер. Диаметр клеток  $18,0 \pm 0,49$  мкм ( $P=0,02$ ), ядерно-цитоплазматическое отношение равно  $0,42 \pm 0,15$  ( $P=0,03$ ).

#### **Иммуногистохимические результаты.**

В репродуктивной группе результаты иммунопозитивных к Ki-67 уровень экспрессии имел  $51,4 \pm 2,29\%$ . При этом интенсивность экспрессии составило  $2,0 \pm 0,76\%$  ( $P < 0,001$ ). Уровень экспрессии онкосупрессора P53 был  $19,2 \pm 0,33\%$  ( $P < 0,001$ ), в основном умеренная или слабо выраженная экспрессия. В пременопаузальной группе при серозной цистоаденоме значения экспрессии Ki-67 имел  $2,02 \pm 0,33\%$ . Интенсивность экспрессии по сравнению с группой репродуктивного возраста снижена  $1,7 \pm 0,69$  ( $P < 0,001$ ), но выше чем в группе постменопаузы. Уровень экспрессии опухольсупрессирующего белка p53 составило  $21,5\% \pm 3,19\%$  с интенсивностью окрашивания  $2,14 \pm 0,12$ , ( $P < 0,001$ ) выше, чем в остальных группах. В группе постменопаузы при серозной цистоаденоме экспрессия белка Ki 67 в стенке кисты составило в среднем  $16,1 \pm 2,34\%$  с интенсивностью окрашивания  $1,3 \pm 0,09$ . Уровень экспрессии опухоль супрессирующего белка p53 в эпителиальном пласте  $43,2 \pm 3,15\%$  ( $p < 0,001$ ). Интенсивность проявления составило  $1,8 \pm 0,09$ .

И так, процесс активной пролиферации эпителия кист, среди женщин фертильного возраста от 18 до 40 лет, возрос до 51% и выявил при этом выраженное подавление активности гена-супрессора белка P53. Этот факт очень настораживает и может быть отнесен к ранним предикторам клеточного перерождения. Белок в данном случае не распознает генотоксический стресс клетки и тем самым не блокирует пролиферацию в группе молодых женщин. Возможно, запуск формирования злокачественного процесса начинается в репродуктивном возрасте и у наиболее молодых женщин, а к приближению менопаузального возраста достигает своего пика – развернутой картины злокачественного образования яичника. По полученным результатам среди женщин от 41 года и старше, несмотря на низкий показатель пролиферативной активности во второй и третьей группах, здесь отмечается повышение апаптоза до 21% и 43% соответственно. Но супрессия гена в этой прослойке возраста обусловлена многими факторами такими как возраст и сопутствующие хронические заболевания. Поэтому рассмотрение предиктора малигнизации хорошо выражено среди женщин до 41 года.

Таким образом, результаты ретроспективного исследования основанное на изучении влияния гинекологических заболеваний, анамнеза и паритета, мы пришли к заключению, что эти параметры не раскрывают целостного представления рисков малигнизации у женщин в различных возрастных группах. При этом выявлена тесная корреляционная связь между возрастом и морфологическим подтипом новообразования.

Выявлено подверженность женщины, имеющие хронические воспалительные заболевания органов малого таза в возникновении новообразований, а также

отмечено высокое воздействие существующих у женщин доброкачественных новообразований на качество вынашивания беременности и ее исходы.

Результаты проспективного исследования показала, что RMI является методом ранней диагностики новообразований, который зависим напрямую от исходного состояния женского организма, морфологического типа опухоли, ее размеров и темпов роста. Параметры, составляющие расчет риска индекса малигнизации имеют свою значимость только при подтверждении морфологическим исследованием. Также нами получена значительная положительная корреляционная связь между возрастом женщин и RMI, а также между CA125 и RMI в группе с высоким риском малигнизации новообразований яичников, при этом наши результаты подтверждаются данными других исследователей.

Примененный «золотой стандарт» - морфологическое исследование позволил сделать весомые финальные заключения. Частота диагностики различных видов доброкачественных новообразований яичников имеют приверженность к возрасту женщины и тенденцию к озлокачеству в более позднем периоде. Вызывает большую настороженность высокая частота встречаемости цистоаденом у женщин в пре и постменопаузе, что является тревожным показателем, который имеет отражение в работах и многих других исследователей. Иммуногистохимическое исследование показало ряд интересных фактов, которые мы отнесли в разряд ранних предикторов малигнизации среди женщин репродуктивного возраста.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проведенного исследования сделаны следующие **выводы:**

1. Расчет RMI (RMI>200) показал высокую эффективность прогнозирования типа новообразования яичников женщин различных возрастных групп. Злокачественный тип образований имел более высокий RMI. Анализ ROC кривой показал, что RMI имеет чувствительность 82,9%, специфичность 100%, PPV 100%, NPV 98,1% во всех исследуемых группах.

2. Онкомаркер Ca 125 имеет положительную корреляционную связь с RMI во всех исследуемых группах с злокачественными новообразованиями. При доброкачественных образованиях данные показатели оставались в пределах нормы. Клеточные структуры новообразований с низким позитивным значением экспрессии белка P53 имели выраженную экспрессию Ki-67. Косвенными предикторами малигнизации доброкачественных новообразований яичников могут являться повышенная клеточная пролиферация и подавление активности процессов апоптоза.

3. Морфологическим критерием малигнизации доброкачественных новообразований яичников является серозный подтип новообразования и возраст женщины, диагностическим критерием – индекса риска малигнизации выше 200, подтвержденный «золотым стандартом» - морфологическим исследованием.